2017年5月改訂（第5版）　　日本標準商品分類番号　871229

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

B型ボツリヌス毒素製剤

ナーブロック®筋注2500単位

NerBloc®

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル(0.5mL)中にB型ボツリヌス毒素2500単位含有
一般名	和名：B型ボツリヌス毒素（JAN） 洋名：Botulinum Toxin Type B（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2011年1月21日 薬価基準収載年月日：2013年2月22日 発売年月日：2013年3月27日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元（輸入元）：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社　hhcホットライン フリーダイヤル0120-419-497　FAX 03-5229-0720 http://www.eisai.co.jp

本IFは2013年2月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ http://www.pmda.go.jp にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔IFの様式〕

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

〔IFの作成〕

①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IFの発行〕

①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

Ⅱ．名称に関する項目
1. 販売名 …… 2
（1）和名 …… 2
（2）洋名 …… 2
（3）名称の由来 …… 2
2. 一般名 …… 2
（1）和名（命名法） …… 2
（2）洋名（命名法） …… 2
（3）ステム …… 2
3. 構造式又は示性式 …… 2
4. 分子式及び分子量 …… 2
5. 化学名（命名法） …… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 2
7. ＣＡＳ登録番号 …… 2

Ⅲ．有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 …… 3
（1）外観・性状 …… 3
（2）溶解性 …… 3
（3）吸湿性 …… 3
（4）融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 3
（5）酸塩基解離定数 …… 3
（6）分配係数 …… 3
（7）その他の主な示性値 …… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
3. 有効成分の確認試験法 …… 3
4. 有効成分の定量法 …… 4

Ⅳ．製剤に関する項目
1. 剤形 …… 5
（1）剤形の区別、外観及び性状 …… 5
（2）溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 …… 5
（3）注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …… 5
2. 製剤の組成 …… 5
（1）有効成分（活性成分）の含量 …… 5
（2）添加物 …… 5
（3）電解質の濃度 …… 5
（4）添付溶解液の組成及び容量 …… 5
（5）その他 …… 5
3. 注射剤の調製法 …… 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 6
6. 溶解後の安定性 …… 6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 6
8. 生物学的試験法 …… 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 6
11. 力価 …… 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 7
14. その他 …… 7

Ⅴ．治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 8
2. 用法及び用量 …… 8
3. 臨床成績 …… 10
（1）臨床データパッケージ …… 10
（2）臨床効果 …… 11
（3）臨床薬理試験 …… 13
（4）探索的試験 …… 13
（5）検証的試験 …… 16
1）無作為化並行用量反応試験 …… 16
2）比較試験 …… 17
3）安全性試験 …… 19
4）患者・病態別試験 …… 22
（6）治療的使用 …… 22
1）使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験） …… 22
2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …… 22

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 23
2. 薬理作用 …… 23
（1）作用部位・作用機序 …… 23
（2）薬効を裏付ける試験成績 …… 23
（3）作用発現時間・持続時間 …… 25

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移・測定法 …… 26
（1）治療上有効な血中濃度 …… 26
（2）最高血中濃度到達時間 …… 26
（3）臨床試験で確認された血中濃度 …… 26
（4）中毒域 …… 26
（5）食事・併用薬の影響 …… 26

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因……26
2. 薬物速度論的パラメータ……26
(1) 解析方法……26
(2) 吸収速度定数……26
(3) バイオアベイラビリティ……26
(4) 消失速度定数……26
(5) クリアランス……26
(6) 分布容積……26
(7) 血漿蛋白結合率……26
3. 吸収……27
4. 分布……27
(1) 血液－脳関門通過性……27
(2) 血液－胎盤関門通過性……27
(3) 乳汁への移行性……27
(4) 髄液への移行性……27
(5) その他の組織への移行性……27
5. 代謝……28
(1) 代謝部位及び代謝経路……28
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種……28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合……28
(4) 代謝物の活性の有無及び比率……29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ……29
6. 排泄……29
(1) 排泄部位及び経路……29
(2) 排泄率……29
(3) 排泄速度……29
7. トランスポーターに関する情報……29
8. 透析等による除去率……29

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1. 警告内容とその理由……30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……31
5. 慎重投与内容とその理由……31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……31
7. 相互作用……33
(1) 併用禁忌とその理由……33
(2) 併用注意とその理由……34
8. 副作用……34
(1) 副作用の概要……34
(2) 重大な副作用と初期症状……35
(3) その他の副作用……35
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧……36
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度……39
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法……40
9. 高齢者への投与……40
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……41
11. 小児等への投与……41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……41
13. 過量投与……41
14. 適用上の注意……42
15. その他の注意……43
16. その他……43

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験……44
(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）……44
(2) 副次的薬理試験……44
(3) 安全性薬理試験……44
(4) その他の薬理試験……44
2. 毒性試験……44
(1) 単回投与毒性試験……44
(2) 反復投与毒性試験……44
(3) 生殖発生毒性試験……45
(4) その他の特殊毒性……46

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分……47
2. 有効期間又は使用期限……47
3. 貯法・保存条件……47
4. 薬剤取扱い上の注意点……47
(1) 薬局での取扱い上の留意点について……47
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）…47
(3) 調剤時の留意点について……47
5. 承認条件等……48
6. 包装……48
7. 容器の材質……48
8. 同一成分・同効薬……48
9. 国際誕生年月日……48
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……48

11. 薬価基準収載年月日……48
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更
追加等の年月日及びその内容……48
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容……49
14. 再審査期間……49
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……49
16. 各種コード……49
17. 保険給付上の注意……49

Ⅺ. 文献
1. 引用文献……50
2. その他の参考文献……50

Ⅻ. 参考資料
1. 主な外国での発売状況……51
2. 海外における臨床支援情報……52

ⅩⅢ. 備考
その他の関連資料……54

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ナーブロック筋注2500単位は、B型ボツリヌス菌（*Clostridium botulinum* Type B）より産生されるB型ボツリヌス毒素製剤である。

ボツリヌス毒素はボツリヌス菌（*Clostridium botulinum*）により産生される蛋白質毒素であり、その抗原性によりA～G型の7型に分類される。ボツリヌス毒素の臨床研究は古くから行われており、1960年代に米国の眼科医のA. Scottが斜視に対し、ごく少量のボツリヌス毒素を局所に筋注し、神経筋伝達阻害作用による限局性の筋緊張亢進の緩和を目的とした臨床研究を実施した。1980年代後半には、米国を中心に痙性斜頸に対するA型ボツリヌス毒素の臨床試験が開始され、ボツリヌス毒素治療が従来の治療法に比較して、有効率が高く安全な治療法であることが示された。以後、痙性斜頸に対するボツリヌス毒素治療は世界中で広く実施されている。

B型ボツリヌス毒素も、A型ボツリヌス毒素と同様に痙性斜頸に対する治療薬として開発された。外国では、エラン社（アイルランド）が、1992年1月に米国FDAからオーファンドラッグの指定を受け、臨床試験を実施し、米国FDA、欧州EMEAに各々2000年12月、2001年1月にNeuroBloc®／MYOBLOC®の販売名で痙性斜頸治療薬として承認された。2011年7月現在、欧米他18ヵ国で発売されている。なお、NeuroBloc®／MYOBLOC®の事業は、2004年7月エラン社からソルスティス社（米国）へ権利承継された。また、NeuroBloc®は、2007年5月欧州における販売権がソルスティス社からエーザイ株式会社に承継された。

国内では、エーザイが2000年9月、B型ボツリヌス毒素をエラン社より導入し、開発に着手した。国内外での試験成績から、B型ボツリヌス毒素製剤は、痙性斜頸に伴う頭位偏倚、生活機能障害の改善及び疼痛の緩和に有効であることが認められ、さらにA型ボツリヌス毒素治療抵抗性の患者においても、有効であることが認められた。また、長期反復投与における安全性及び有効性も示された。本剤は、2011年1月に「ナーブロック筋注2500単位」として製造販売承認取得に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 末梢の神経筋接合部における神経筋伝達を阻害することにより筋弛緩作用を示す痙性斜頸治療薬である。（「Ⅵ.-2. 薬理作用」の項参照）
(2) 痙性斜頸における頭位偏倚、生活機能障害を改善する。
(3) 痙性斜頸に伴う頸部痛を改善する。（「Ⅴ.-3. 臨床成績」の項参照）
(4) 溶液製剤であるため、希釈調製が容易に行える。（「Ⅳ. 製剤に関する項目」参照）
(5) A型ボツリヌス毒素治療抵抗性患者にも有効である。（「Ⅴ.-3. 臨床成績」の項参照）
(6) 国内で実施された臨床試験において認められた主な副作用は、嚥下障害、口渇、口内乾燥などであり、重大な副作用として、アナフィラキシー様症状、呼吸障害、嚥下障害が報告されている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ナーブロック®筋注 2500 単位

(2) 洋名

NerBloc® for Intramuscular Injection 2500 Units

(3) 名称の由来

「神経（nerve）をブロックする」ことから「NerBloc」と命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

B型ボツリヌス毒素（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Botulinum Toxin Type B（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

B型ボツリヌス菌が産生する、ジスルフィド結合で結ばれた重鎖（分子量約 100,000）1 分子及び軽鎖（分子量約 50,000）1 分子からなる神経毒素成分 1 分子（分子量約 150,000）、並びに 5 種類の無毒成分からなる蛋白質（分子量約 700,000）

4. 分子式及び分子量

分子量：約 700kDa

5. 化学名（命名法）

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験記号：E2014

7. ＣＡＳ登録番号

93384－44－2

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明な液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：5.3～5.7

2. 有効成分の各種条件下における安定性

（1）安定性試験結果

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	結　　果
長期保存試験	5±3℃	ポリプロピレン容器（密栓）	24ヵ月	変化せず
加速試験	20±4℃	ポリプロピレン容器（密栓）	6ヵ月	変化せず
苛酷試験	40±2℃	ポリプロピレン容器（密栓）	4週	力価の低下、純度試験（サイズ排除クロマトグラフィー）において分解物（凝集体）を認めた。

（2）苛酷試験により認められた反応生成物

本品をpH7.9で一晩透析しSE-HPLC（サイズ排除クロマトグラフィー）で分析したところ、遊離した低分子量の神経毒素を認めた。

また、本品を0.01％過酸化水素水の存在下で40℃、3日間加温することにより、SE-HPLCで凝集体を含む複数の分解物を認めた。

さらに、本品につき凍結融解を行いSE-HPLCで分析したところ、複数の分解物を認めた。

3. 有効成分の確認試験法

SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法、ELISA法

4. 有効成分の定量法

試験項目	試験方法
力価	マウスLD_{50}活性
蛋白質濃度	紫外可視吸光度測定法
比活性	計算値[注)]
二本鎖含量	SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法

注）力価を蛋白質濃度で除して比活性を算出する。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：溶液の注射剤

規格：1バイアル（0.5mL）中にB型ボツリヌス毒素として2500単位[注)]を含む。

注）1単位は、体重18～22gのマウスに、本剤を腹腔内投与した場合の50%致死量に相当する。

性状：本剤は、無色～微黄色の澄明な注射液である。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：5.4～5.8

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は1バイアル（0.5mL）中に、ボツリヌス菌により産生したB型ボツリヌス毒素2500単位[注)]を含有する。

注）1単位は、体重18～22gのマウスに、本剤を腹腔内投与した場合の50%致死量に相当する。

(2) 添加物

添加物名称	含有量
塩化ナトリウム	2.9mg
塩酸	適量
コハク酸二ナトリウム六水和物	1.35mg
人血清アルブミン	0.25mg（ヒト血清由来）

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ナーブロック筋注 2500 単位

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存	5℃、遮光	ガラスバイアル＋ 紙箱	60ヵ月	いずれの試験項目にも変化なし。
開封後（光）	総照度 120 万 lx･hr まで照射（5℃）	ガラスバイアル		60 万 lx･hr で力価の低下。その他の試験項目には変化なし。

6. 溶解後の安定性

本品を生理食塩液で 6 倍希釈した溶液について、室温保存下 16 時間後の力価を測定した結果、規格値内であった。

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

定量法（本剤を腹腔内投与したマウスの LD_{50} 値から力価を算出するバイオアッセイ法）

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ELISA法

10. 製剤中の有効成分の定量法

8. の生物学的試験法による。

11. 力価

1 バイアル（0.5mL）中に、B型ボツリヌス毒素 2500 単位を含有する。

（参考：「用法及び用量に関連する使用上の注意」より）

本剤の力価（単位）は、本剤特有のもので、他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。（「Ⅴ.-2. 用法及び用量」の項参照）

12. 混入する可能性のある夾雑物

(1) 本品は蛋白質製剤のために、2～8℃保存においてもわずかに半透明～白色の微粒子が見られることがある。この微粒子は本品の原料として使用されている人血清アルブミン由来である。

(2) 本剤は製造工程においてウシ由来原料（心臓、乳）及びブタ由来原料（胃）を培地成分として使用している。また、培地成分カシトン、トリプトンの製造工程で、ウシ乳由来カゼイン及びブタ膵臓由来パンクレアチンを使用している。

(3) 本剤は、米国産ウシ由来成分（心臓）を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症伝播の理論的リスクを完全には否定できない。

Ⅳ. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

痙性斜頸

2. 用法及び用量

（1）承認を受けた用法及び用量

通常、成人にはB型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

・初回投与の場合には、合計で2500～5000単位を投与する。

・効果不十分または症状再発の場合には、合計で10000単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。

＊緊張筋：胸鎖乳突筋、斜角筋、僧帽筋、肩甲挙筋、頭板状筋、頭半棘筋等

（2）用法及び用量に関連する使用上の注意

1）本剤の力価（単位）は、本剤特有のもので、他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。

2）緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

3）効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で次の投与を行うこと。

4）本剤投与筋の筋緊張が低下した後、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢をきたすことがあるため、初回投与以降も緊張筋を注意深く同定して投与すること。

5）初回及び再投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。

6）筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射すること。

〔臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。〕

投与筋	初回投与量[注3)]、投与部位数	最高投与量[注4)]
胸鎖乳突筋[注1)]	625～1500単位を2ヵ所以上に分割	4000単位
斜角筋	500～1250単位	2500単位
僧帽筋	750～2000単位を2ヵ所以上に分割	4000単位
肩甲挙筋[注2)]	625～1250単位	2500単位
頭板状筋	1000～2500単位を2ヵ所以上に分割	5000単位
頭半棘筋	500～1250単位	2500単位

注1）胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。

注2）肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大するおそれがあるので注意すること。

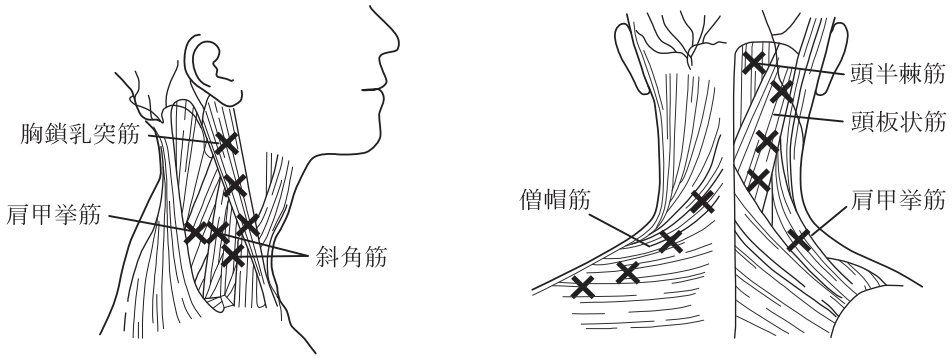
注3）各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注4）各投与部位への投与量の上限は通常1000単位までとし、最大でも2500単位を上限とすること。

7）本剤と他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）の同時投与は原則として避けること。

〔本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、有効性及び安全性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。（「Ⅷ.-7. 相互作用」の項参照）〕

8）他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。
〔A型ボツリヌス毒素製剤の投与後3ヵ月以内に本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。（「Ⅷ.-7. 相互作用」の項参照）〕



✕印：典型的な投与部位

（解説）

1）本剤の力価（単位）は本剤特有のもので、他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）の力価（単位）と同じではない。また換算もできないので、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与する必要がある。
2）十分な治療効果を得るためには治療目的に最も適した緊張筋に本剤を投与することが望ましく、また安全性の観点からも緊張筋を可能な限り正確に同定することが重要である。緊張筋の同定が困難な場合は、筋電計を用いて投与部位を同定すること。
3）投与による効果が認められない場合、他の緊張筋の存在や投与量及び投与部位が最適でなかった可能性が示唆される。このような場合は、重症度や症状に適した投与量及び投与部位を再検討した上で次の投与を実施することが重要である。
4）本剤投与後、今まで緊張していなかった協働筋の緊張が亢進することがあるため、初回投与以降も緊張筋を注意深く同定してから投与すること。
5）国内外の臨床試験において、投与量を増量しても全く効果が認められない患者が存在したことから、効果が全く認められない場合は必要以上に本剤を投与しないよう投与中止を考慮する必要がある。
6）痙性斜頸を対象とした国内臨床試験での使用経験及び他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）での記載をもとに、推奨される本剤の投与筋、初回投与量、投与部位数、最高投与量、投与にあたっての注意事項を示した。緊張筋の程度に応じて推奨用量の範囲内で筋ごとの投与量を決定し、投与にあたっては注意事項に留意して投与する必要がある。
7）本剤と他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）を同時投与した経験はなく、有効性及び安全性は確立していないため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）の同時投与は原則として避ける必要がある。
8）他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）を投与後に本剤を使用する場合には、筋弛緩作用の増強を防止するため、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法・用量で規定されている投与間隔をあける必要がある。患者の症状を十分に観察し、先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失して安全性上の問題がないと判断された場合にのみ本剤を投与すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

外国臨床データを国内に外挿するためのブリッジング試験として、国内プラセボ対照二重盲検比較の用量反応性試験を実施し、有効性及び安全性ともに外国試験結果との類似性を確認した。その結果、外国試験の 6 試験をブリッジングにより国内に外挿し、国内 3 試験とともに有効性・安全性の評価資料とした。

	外国臨床試験		国内臨床試験
電気生理学的試験	外国 120 試験 健康成人、プラセボ、1.25～480 単位（18 例）、単回		**国内 133 試験**（単盲検） 日本人及び白人の健康成人男子 プラセボ、20、100、500 単位（48 例：日本人 24 例、白人 24 例）、単回
	外国 121 試験 健康成人、プラセボ、20～480 単位、A 型ボツリヌス毒素：1.25～10 単位（11 例）、単回		
用量反応性試験	**外国 008 試験**（二重盲検） 痙性斜頸患者、プラセボ、400、1200、2400 単位（85 例）、単回	ブリッジング 国内に外挿 （有効性/安全性）	**国内 131 試験**（二重盲検） 痙性斜頸患者 プラセボ、2500、5000、10000 単位（130 例）、単回
	外国 009 試験（二重盲検） 痙性斜頸患者、プラセボ、2500、5000、10000 単位（122 例）、単回		
長期投与試験	**外国 351 試験**（オープン） 痙性斜頸患者、2500～25000[注)] 単位（427 例）、反復（最大 15 回）		**国内 132 試験**（オープン） 痙性斜頸患者 2500→5000→10000 単位（123 例）、131 試験から継続、反復（最大 5 回）
	外国 352 試験（オープン） 痙性斜頸患者、10000→12500[注)]→15000[注)] 単位（145 例）、強制漸増（最大 3 回）		
A 型ボツリヌス毒素治療反応性、治療抵抗性の患者を対象とした試験	**外国 301 試験**（二重盲検） A 型ボツリヌス毒素治療反応性の痙性斜頸患者、プラセボ、5000、10000 単位（109 例）、単回		
	外国 302 試験（二重盲検） A 型ボツリヌス毒素治療抵抗性の痙性斜頸患者、プラセボ、10000 単位（77 例）、単回		
A 型ボツリヌス毒素との比較試験	外国 402 試験（二重盲検、オープン） 痙性斜頸患者、二重盲検：10000→15000[注)] 単位、A 型ボツリヌス毒素 150→200 単位、オープン：5000～25000[注)] 単位（112 例）、反復（最大 8 回、A 型は最大 2 回）		
用量設定試験	外国 001 試験（オープン） 痙性斜頸患者、100～1200 単位/回（8 例）、漸増（1～5 回）		
	外国 002 試験（オープン） A 型ボツリヌス毒素治療抵抗性の痙性斜頸患者、150～1430 単位/回（12 例）、漸増（1～3 回）		
	外国 003 試験（オープン） 痙性斜頸患者、300～12000[注)] 単位/回（28 例）、漸増（1～3 回）		

カッコ内の症例数は安全性解析対象例数を示した。
注）国内承認用量外である。

(2) 臨床効果

1）国内臨床試験

①用量反応性試験

痙性斜頸患者130例を対象とした用量反応性試験（国内131試験）において、プラセボ、本剤2500、5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目であるToronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale（TWSTRS）合計スコアの投与直前から投与4週後の変化量は下表のとおりであり、本剤各群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。（①）

	プラセボ群（33例）	2500単位群（34例）	5000単位群（32例）	10000単位群（31例）
投与直前[a)]	44.0±8.8	43.9±7.5	43.2±9.7	42.4±8.8
投与4週後[a)]	41.0±11.0	35.0±8.9	35.6±12.5	31.9±11.2
変化量[b)]	3.0±1.3	8.9±1.8	7.6±1.6	10.5±1.6
プラセボ群との比較[c)]		p＝0.004	p＝0.010	p＜0.001

a）平均値±標準偏差、b）平均値±標準誤差

c）10000単位群、5000単位群、2500単位群の順で逐次的にWilliamsの多重比較

②長期投与試験

用量反応性試験に引き続き実施した長期投与試験（国内132試験）において、本剤2500、5000及び10000単位を8週以上の間隔をあけて漸増投与したとき、投与回ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。（②）

		2500単位群	5000単位群	10000単位群	全体
前試験終了時					41.3±10.4（123）
1回目	投与直前	42.2±10.0（123）			42.2±10.0（123）
	投与4週後	36.4±11.0（123）			36.4±11.0（123）
2回目	投与直前	37.6±11.9　（7）	40.8±9.8　（111）		40.6±9.9　（118）
	投与4週後	21.9±11.6　（7）	34.2±11.2（110）		33.4±11.5（117）
3回目	投与直前	－（0）	36.0±10.1　（28）	40.3±10.1　（83）	39.2±10.2（111）
	投与4週後	－（0）	26.0±12.6　（28）	31.8±11.4　（82）	30.3±11.9（110）
4回目	投与直前	－（0）	39.8±7.9　（12）	37.9±10.5　（87）	38.1±10.2　（99）
	投与4週後	－（0）	32.3±10.8　（12）	31.2±11.5　（86）	31.4±11.4　（98）
5回目	投与直前	－（0）	42.6±10.1　（8）	38.0±12.1　（84）	38.4±12.0　（92）
	投与4週後	－（0）	34.6±12.5　（8）	31.5±13.1　（83）	31.8±13.0　（91）
最終観察時（終了時又は中止時）		26.0±15.7　（6）	31.1±15.3　（18）	32.0±12.7　（99）	31.5±13.2（123）

平均値±標準偏差（例数）

2）外国臨床試験

①用量反応性試験

痙性斜頸患者122例を対象とした用量反応性試験（外国009試験）において、プラセボ、本剤2500、5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアは下表のとおりであり、用量群間の比較において統計学的な有意差が認められた（p＝0.0001、投与群及び施設を因子、投与直前値を共変量とした共分散分析）。（③）

	プラセボ群（30例）	2500単位群（31例）	5000単位群（31例）	10000単位群（30例）
投与直前	45.5±9.1	45.6±11.8	45.2±8.5	47.5±11.2
投与4週後	42.2±11.7	34.0±11.7	32.7±9.6	31.1±13.4
プラセボ群との対比較[a)]		p＝0.0016	p＝0.0005	p＝0.0001

平均値±標準偏差

a）投与群及び施設を因子、投与直前値を共変量とした共分散分析（副次評価）

②A型ボツリヌス毒素治療反応性、治療抵抗性の患者を対象とした試験

A型ボツリヌス毒素治療反応性の痙性斜頸患者109例を対象とした試験（外国301試験）において、プラセボ、本剤5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアは下表のとおりであり、本剤10000単位群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。（④）

	プラセボ群（36例）	5000単位群（36例）	10000単位群（37例）
投与前	43.6±9.0	46.4±10.4	46.9±9.6
投与4週後	39.3±11.7	37.1±15.1	35.2±12.3
プラセボ群との対比較[a)]		p＝0.0115	p＝0.0004

平均値±標準偏差

a）投与群及び施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

A型ボツリヌス毒素治療抵抗性の痙性斜頸患者77例を対象とした試験（外国302試験）において、プラセボ、本剤10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアにおいて、本剤はプラセボに対し統計学的な有意差が認められた。（⑤）

	プラセボ群（38例）	本剤群（39例）
投与前	51.2±9.5	52.8±8.6
投与4週後	49.2±12.3	41.8±9.8
プラセボ群との対比較[a)]		p＝0.0001

平均値±標準偏差

a）投与群及び施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

③長期投与試験

痙性斜頸患者427例を対象とした長期投与試験（外国351試験）において、本剤（5000～25000[注)]単位）を12週間以上の間隔をあけて、最大15回まで反復投与したとき、投与回ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。（⑥）

投与回数	投与前	投与4週後	変化量
1	47.4±10.7　（427）	36.2±13.1　（427）	11.1±9.3　（427）
2	45.5±10.9　（395）	36.4±13.3　（395）	9.0±9.4　（395）
3	44.1±11.7　（366）	36.4±13.8　（366）	7.7±8.6　（366）
4	44.3±11.6　（336）	37.5±13.6　（336）	6.8±8.5　（336）
5	45.2±12.0　（313）	37.9±13.4　（313）	7.3±9.6　（313）
6	44.1±10.8　（292）	37.9±13.1　（292）	6.2±8.7　（292）
7	43.9±12.0　（267）	38.0±13.3　（267）	6.0±8.1　（267）
8	43.8±11.5　（241）	37.7±12.7　（241）	6.2±7.6　（241）
9	43.1±12.1　（211）	37.6±12.7　（211）	5.5±8.0　（211）
10	43.9±11.7　（183）	38.4±13.0　（183）	5.5±7.8　（183）
11	43.7±11.4　（154）	38.2±12.3　（154）	5.6±7.3　（154）
12	43.5±11.8　（118）	38.7±11.9　（118）	4.8±6.2　（118）
13	44.2±10.0　（76）	40.3±11.9　（76）	3.9±6.2　（76）
14	43.3±16.4　（15）	40.7±15.8　（15）	2.6±4.5　（15）
15	29.0　（1）	31.0　（1）	−2.0　（1）

平均値±標準偏差（例数）

痙性斜頸患者145例を対象とした長期投与試験（外国352試験）において、本剤10000、12500[注)]及び15000[注)]単位を漸増投与したとき、各投与量ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。（⑦）

評価時期	10000単位群			12500[注)]単位群			15000[注)]単位群		
	例数	合計スコア	変化量	例数	合計スコア	変化量	例数	合計スコア	変化量
投与前	145	47.2±9.9	−	136	47.0±11.4	−	125	46.9±11.4	−
4週後	145	37.6±12.6	9.6±8.9	136	37.0±13.3	10.0±9.7	125	36.4±13.7	10.6±9.9

平均値±標準偏差
注）国内承認用量外である。

（参考）
Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale（TWSTRS）は、痙性斜頸患者の症状を詳細に評価するために作成されたスケールであり、合計スコアは0〜87で重症なほどスコアが高くなる。頭位偏倚の程度を評価する重症度スコア（スコア0〜35）、労働や日常生活動作等から評価する機能障害スコア（スコア0〜32）、頸部痛を評価する疼痛スコア（スコア0〜20）の3つの下位尺度で構成されている。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

1）外国008試験（⑧）

試験デザイン	単回投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験
対象	罹病期間1年以上の痙性斜頸患者 頸部筋（肩甲挙筋、中斜角筋、前斜角筋、頭半棘筋、頭板状筋、胸鎖乳突筋、僧帽筋）のうち少なくとも2筋以上にジストニアの症状が認められる患者 投与直前のTWSTRS重症度スコア10以上、機能障害スコア3以上、疼痛スコア1以上の患者
投与量	プラセボ、400単位、1200単位、2400単位
投与方法	二重盲検下で頸部及び肩部の2〜4ヵ所の筋肉に、各筋あたり1〜5ヵ所に分けて筋肉内に単回投与
主な除外基準 ボツリヌス毒素による前治療の規定	・過去にB型ボツリヌス毒素による治療を受けた患者 ・過去にボツリヌス毒素の筋肉内投与による適切な治療を受け、全く反応しなかった患者 ・治験薬投与前30日以内にボツリヌス毒素による治療を受けた患者、又は治験薬投与時に過去のボツリヌス毒素の効果が持続している患者 ・純粋な前屈又は後屈の症状のみを呈する患者、若しくは頸部筋の拘縮により、首の受動的可動範囲が大幅に減少している患者 ・安全性又は有効性評価に影響を及ぼすと考えられる麻薬、筋弛緩薬、長時間作用型ベンゾジアゼピン類又は他の薬物を頓服使用中の患者。ただし、痙性斜頸の治療のための、安定した、一定用量の薬剤、又は一定の療法に関しては登録可能とした。 ・本ボツリヌス毒素の投与の妨げとなるような急性又は慢性症状のある患者、若しくは薬物過敏症の患者 ・頸肩部に筋切離術又は神経除去手術の既往のある患者 ・本試験登録前1年以内に破傷風トキソイド又はガンマグロブリンの免疫処置、本試験登録前30日以内にアミノグリコシド類の投与を受けた患者、若しくは試験中にこれらの投与が必要な患者 ・臨床的に重要な神経・骨格筋疾患、心血管疾患、腎疾患、肝疾患、胃腸疾患、皮膚疾患、精神疾患又は血液疾患の既往のある患者　等
主要評価項目	投与4週後のTWSTRS合計スコアの20%有効率
副次評価項目	TWSTRSスコア（合計スコア、重症度スコア、機能障害スコア、疼痛スコア）、医師による全般評価（VAS：Visual Analogue Scale）、被験者による全般評価（VAS）、被験者による疼痛評価（VAS）

<table>
<tr><td>結果</td><td>

【有効性】
主要評価項目である投与4週後におけるTWSTRS重症度スコアの20％有効率のプラセボ群と1200単位群の比較では、有意差は認められなかった。

投与4週後における20％有効率

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>プラセボ群
（n＝21）</td><td>400単位群
（n＝21）</td><td>1200単位群
（n＝22）</td><td>2400単位群
（n＝21）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">重症度スコア</td><td>有効例（％）</td><td>6（29）</td><td>6（29）</td><td>7（32）</td><td>11（52）</td></tr>
<tr><td>無効例（％）</td><td>15（71）</td><td>15（71）</td><td>15（68）</td><td>10（48）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">機能障害スコア</td><td>有効例（％）</td><td>4（19）</td><td>4（19）</td><td>3（14）</td><td>6（29）</td></tr>
<tr><td>無効例（％）</td><td>17（81）</td><td>17（81）</td><td>19（86）</td><td>15（71）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">疼痛スコア</td><td>有効例（％）</td><td>4（19）</td><td>5（24）</td><td>5（23）</td><td>11（52）</td></tr>
<tr><td>無効例（％）</td><td>17（81）</td><td>16（76）</td><td>17（77）</td><td>10（48）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">合計スコア</td><td>有効例（％）</td><td>3（14）</td><td>4（19）</td><td>6（27）</td><td>12（57）</td></tr>
<tr><td>無効例（％）</td><td>18（86）</td><td>17（81）</td><td>16（73）</td><td>9（43）</td></tr>
</table>

投与前値と比較して、スコアが3以上、かつ20％以上低下（改善）した症例を「有効例」、スコアの低下（改善）が3未満又は20％未満の症例を「無効例」として集計した。

プラセボ群との比較において400及び1200単位群ではいずれの有効性評価項目においても有意差は認められなかった。2400単位群では、TWSTRS重症度スコア、機能障害スコアでは有意差は認められなかったが、TWSTRS合計スコア及び疼痛スコアの20％有効率、TWSTRS合計スコア、疼痛スコア、医師による全般評価（VAS）、被験者による全般評価（VAS）において有意差が認められた。

【安全性】
副作用の発現率は、400単位群が38％（8／21例）、1200単位群が59％（13／22例）、2400単位群が43％（9／21例）であった。高度の副作用は400単位 群の1例1件（頭痛）、1200単位群の1例1件（疼痛）、2400単位 群の1例1件（頸部痛）であった。中等度の副作用は、400単位群に2例2件、1200単位群に5例9件、2400単位群に5例7件認められた。
いずれかの実薬投与群で発現率が10％以上であった副作用は、頭痛、悪心、無力症、頸部痛、疼痛、筋無力症、倦怠感、浮動性めまい、注射部位疼痛であった。
なお、血中の抗B型ボツリヌス毒素抗体測定において、陽性となった被験者はなかった。

</td></tr>
</table>

2）外国009試験　（③）

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単回投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>罹病期間1年以上、10年未満の痙性斜頸患者
頸部筋（肩甲挙筋、中斜角筋、前斜角筋、頭半棘筋、頭板状筋、胸鎖乳突筋、僧帽筋）のうち少なくとも2筋以上にジストニアの症状が認められる患者
投与直前のTWSTRS合計スコア20以上、重症度スコア10以上、機能障害スコア3以上、疼痛スコア1以上の患者</td></tr>
<tr><td>投与量</td><td>プラセボ、2500単位、5000単位、10000単位</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>二重盲検下で頸部及び肩部の2～4ヵ所の筋肉に、各筋あたり1～5ヵ所に分けて筋肉内に単回投与</td></tr>
<tr><td>主な除外基準
ボツリヌス毒素による前治療の規定</td><td>・過去にボツリヌス毒素の筋肉内投与による適切な治療を受け、全く反応しなかった患者、過去4ヵ月以内にボツリヌス毒素による治療を受けた患者、又はボツリヌス毒素の効果が持続している患者
・純粋な前屈又は後屈の症状のみを呈する患者、若しくは頸部筋の拘縮により、首の受動的可動範囲が大幅に減少している患者
・安全性及び有効性評価に影響を及ぼすと考えられる麻薬、筋弛緩薬、ベンゾジアゼピン類又はその他の薬物を頓服使用中の患者
・ボツリヌス毒素の投与の妨げとなるような急性又は慢性症状のある患者、若しくは薬物過敏症の患者
・頸肩部の筋切離術又は神経除去手術の既往のある患者
・本試験登録前30日以内にアミノグリコシド類の投与を受けた患者、又は試験中にこれらの投与が必要な患者
・臨床的に重要な神経・骨格筋疾患（例：筋無力症候群、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害等）、心血管疾患（例：1ヵ月以内の急性心筋梗塞等）、腎疾患、肝疾患、胃腸疾患、皮膚疾患、精神疾患（例：アルコール又は薬物依存症、統合失調症等）又は血液疾患の既往のある患者　等</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>主要評価項目</td><td>投与 4 週後のTWSTRS合計スコア</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>TWSTRS下位尺度スコア（重症スコア、機能障害スコア、疼痛スコア）、医師による全般評価（VAS）、被験者による全般評価（VAS）、被験者による疼痛評価（VAS）、Sickness Impact Profile（SIP）スコア</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>【有効性】
主要評価項目である投与 4 週後のTWSTRS合計スコアは、いずれの投与量群も、プラセボ群に比較して有意な改善が見られた。
投与 4 週後のTWSTRS合計スコアは、国内 131 試験と同様に、2500 単位群及び 5000 単位群における低下（改善）は同程度であり、また 10000 単位群においては、2500 単位群又は 5000 単位群よりもTWSTRS合計スコアの投与前からの変化量が大きかった。

TWSTRS合計スコア
<table>
<tr><td></td><td>プラセボ群
（30 例）</td><td>2500 単位群
（31 例）</td><td>5000 単位群
（31 例）</td><td>10000 単位群
（30 例）</td></tr>
<tr><td>投与直前</td><td>45.5 ± 9.1</td><td>45.6 ± 11.8</td><td>45.2 ± 8.5</td><td>47.5 ± 11.2</td></tr>
<tr><td>投与 4 週後</td><td>42.2 ± 11.7</td><td>34.0 ± 11.7</td><td>32.7 ± 9.6</td><td>31.1 ± 13.4</td></tr>
<tr><td>プラセボ群との対比較[a)]</td><td></td><td>p = 0.0016</td><td>p = 0.0005</td><td>p = 0.0001</td></tr>
</table>
平均値 ± 標準偏差
a）投与群及び施設を因子、投与直前値を共変量とした共分散分析（副次評価）

副次評価項目では、投与 4 週後のTWSTRS重症度スコア（平均値）は、プラセボ群との比較において、2500 単位群では有意差が認められなかったが、5000 単位群及び 10000 単位群では有意差が認められた。10000 単位群の効果が最も高く、用量反応性の解析においても有意差が認められた。
投与 4 週後のTWSTRS機能障害スコア、及び疼痛スコアはともに、プラセボ群との比較では実薬群はすべての用量群で有意差が認められた。10000 単位群の効果が最も高く、用量反応性の解析においても有意差が認められた。
医師による全般評価、被験者による全般評価、及び疼痛評価はいずれも、投与 4 週後においていずれの実薬群ともプラセボ群との有意差が認められた。用量反応性の解析において有意差が認められた。

【安全性】
副作用の発現率は、2500 単位群が 45％（14／31 例）、5000 単位群が 45％（14／31 例）、10000 単位群が 63％（19／30 例）であり、用量依存的であった。
高度の副作用は 2500 単位群に 2 例 2 件（頭痛、片頭痛）認められた。中等度の副作用は、2500 単位群に 4 例 4 件、5000 単位群に 5 例 5 件、10000 単位群に 7 例 10 件認められた。
いずれかの投与群で発現率が 5％以上であった副作用は、注射部位疼痛、嚥下障害、斜頸に伴う疼痛、口内乾燥、頭痛、悪心、筋無力症及び浮動性めまいであった。
なお、血中の抗B型ボツリヌス毒素抗体測定において、陽性となった被験者はなかった。</td></tr>
</table>

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

国内 131 試験 (①)

試験デザイン	単回投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験
対象	・罹病期間 1 年以上の痙性斜頸患者 ・頸部筋（胸鎖乳突筋、斜角筋群（前斜角筋、中斜角筋、後斜角筋）、僧帽筋、肩甲挙筋、頭板状筋、頭半棘筋）のうち 2 筋以上にジストニアの症状が認められる患者 ・投与直前のTWSTRS合計スコア 20 以上、重症度スコア 10 以上、機能障害スコア 3 以上、疼痛スコア 1 以上の患者
投与量	プラセボ、2500 単位、5000 単位、10000 単位
投与方法	二重盲検下で頸部の 2～4 ヵ所の筋肉に、各筋あたり 1～5 ヵ所に分けて筋肉内に単回投与
主な除外基準 ボツリヌス毒素による前治療の規定	・過去にボツリヌス毒素製剤による治療を受け、全く反応を示さなかった患者（プライマリーノンレスポンダー） ・頸部の拘縮や脊椎疾患により、首の受動的可動範囲が大幅に減少している患者 ・純粋な後屈又は前屈の症状のみを呈する患者 ・治験薬投与前 4 ヵ月以内にボツリヌス毒素製剤を投与された患者又は 4 ヵ月以上前に投与された場合でも治験薬投与時にボツリヌス毒素の効果が持続している患者 ・治験薬投与前 4 週以内に、麻薬類又は筋弛緩作用を増強する恐れのある抗生物質（塩酸スペクチノマイシン製剤、アミノグリコシド系、ポリペプチド系、テトラサイクリン系、リンコマイシン系）を投与された患者 ・治験薬投与前 4 週以内に、以下の薬剤の投与を開始又は投与量を変更した患者 骨格筋弛緩剤、抗痙縮剤、強力精神安定剤、ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬、抗コリン剤、抗パーキンソン剤、抗うつ剤 ・治験薬投与前に薬物療法以外の治療（外科的処置、MAB［筋知覚神経ブロック］、鍼治療、リラクゼーション法等）を施行された患者で、治験薬投与時にその効果が持続している又は症状が安定していない患者 ・頸肩部に筋切離術や神経除去手術の既往のある患者 ・B型ボツリヌス毒素の成分（B型ボツリヌス毒素、人血清アルブミン、コハク酸塩緩衝液）又は他のボツリヌス毒素に対し過敏症の既往のある患者 ・重篤な神経・骨格筋疾患（例：筋無力症候群、筋萎縮性側索硬化症 等）、心血管疾患（例：急性心筋梗塞 等）、呼吸器疾患（例：COPD［慢性閉塞性肺疾患］等）、腎疾患（例：急性又は慢性腎不全 等）、肝疾患（例：肝硬変 等）、胃腸疾患（例：麻痺性イレウス 等）、皮膚疾患（例：中毒性表皮壊死症 等）、精神疾患（例：統合失調症、アルコール又は薬物依存症 等）、血液疾患（例：再生不良性貧血 等）、感染症（例：肝炎、梅毒、AIDS 等）の合併又は既往のある患者 ・悪性腫瘍の合併又は既往のある患者　等
主要評価項目	投与 4 週後のTWSTRS合計スコアの変化量
副次評価項目	TWSTRS下位尺度スコア（重症度スコア、機能障害スコア、疼痛スコア）、医師による全般評価（VAS）、被験者による全般評価（VAS）、被験者による疼痛評価（VAS）の投与 4 週後の変化量
結果	【有効性】 主要評価項目である投与 4 週後のTWSTRS合計スコアの変化量は、すべての実薬群でプラセボ群に対する優越性が検証された。 副次評価項目である投与 4 週後のTWSTRS下位尺度（重症度、機能障害、疼痛）スコアの変化量については、10000 単位群ではプラセボ群に対する優越性が検証されたが、2500 単位群及び 5000 単位群ではプラセボ群との有意差は認められなかった。VASによる評価に関しては、投与 4 週後の医師による全般評価及び被験者による全般評価の変化量については、すべての実薬群でプラセボ群に対する優越性が検証されたが、投与 4 週後の被験者による疼痛評価の変化量については、すべての実薬群でプラセボ群との有意差は認められなかった。

投与 4 週後のTWSTRS合計スコア及び変化量

	プラセボ群（33 例）	2500 単位群（34 例）	5000 単位群（32 例）	10000 単位群（31 例）
投与直前[a)]	44.0 ± 8.8	43.9 ± 7.5	43.2 ± 9.7	42.4 ± 8.8
投与 4 週後[a)]	41.0 ± 11.0	35.0 ± 8.9	35.6 ± 12.5	31.9 ± 11.2
変化量[b)]	3.0 ± 1.3	8.9 ± 1.8	7.6 ± 1.6	10.5 ± 1.6
プラセボ群との比較[c)]		p = 0.004	p = 0.010	p＜0.001

a）平均値 ± 標準偏差、b）平均値 ± 標準誤差
c）10000 単位群、5000 単位群、2500 単位群の順で逐次的にWilliamsの多重比較

	本試験のブリッジング対象試験である外国 009 試験との類似性を検討するため、主要評価項目である投与 4 週後のTWSTRS合計スコアの変化量の用量反応関係、投与群ごとの分布及びPSR（Proportion of Similar Responses）、両試験の結果を統合した共分散分析について検討した結果、いずれにおいても両試験の類似性が示された。 以上より、痙性斜頸患者に対するB型ボツリヌス毒素 2500 単位、5000 単位及び 10000 単位の頸部筋肉内投与による有効性が示された。また、米国で実施された外国 009 試験との類似性も示唆された。 【安全性】 有害事象・副作用発現率は、プラセボ群に比較して 2500 単位群及び 5000 単位群では大きな差はみられなかったが、10000 単位群では有意に高かった。本試験では重篤な副作用はみられず、高度又は試験中止に至った有害事象の発現もなかった。また、被験者背景別に有害事象発現率を検討した結果、有害事象発現率が特に高い特定の部分集団はみられなかった。実薬群で発現率の高い有害事象として、嚥下障害、口内乾燥及び口渇が認められた。これらはいずれも軽度で、回復又は軽快した。 なお、血中の抗B型ボツリヌス毒素抗体測定において、陽性となった被験者はなかった。

国内外で実施した試験すべてにおいて、プラセボ群と比較して実薬群で、投与 4 週後のTWSTRS合計スコアの有意な低下（改善）が認められた。国内 131 試験及び外国 009 試験の結果から、2500 単位群及び 5000 単位群における投与 4 週後のTWSTRS合計スコアの低下（改善）は同程度であり、また 10000 単位群においては、2500 単位群又は 5000 単位群よりもTWSTRS合計スコアの投与前からの変化量が大きかった。

2）比較試験

①外国 301 試験（米国）　（④）

試験デザイン	単回投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験
目的	A型ボツリヌス毒素治療反応性の痙性斜頸患者に対する本剤の安全性及び有効性の検討
対象	罹病期間 1 年以上 頸部筋（肩甲挙筋、斜角筋群、頭半棘筋、頭板状筋、胸鎖乳突筋、僧帽筋）のうち 2 筋以上にジストニアの症状が認められる患者 投与直前のTWATRS合計スコア 20 以上、重症度スコア 10 以上、機能障害スコア 3 以上、疼痛スコア 1 以上のA型ボツリヌス毒素治療反応性痙性斜頸患者
投与量	プラセボ、5000 単位、10000 単位
投与方法	二重盲検下で頸部及び肩部の 2～4 ヵ所の筋肉に、各筋あたり 1～5 ヵ所に分けて筋肉内に単回投与
主な除外基準 ボツリヌス毒素による前治療の規定	・過去 4 ヵ月以内に、痙性斜頸に対してボツリヌス毒素による治療を受けた患者（最後のボツリヌス毒素投与から本治験薬投与日までが 16 週間以上であること） ・過去にB型ボツリヌス毒素による治療を受けた患者、又はB型ボツリヌス毒素の治験に参加した患者 ・頸部筋の拘縮や脊椎疾患により、首の受動的可動範囲が大幅に減少している患者 ・純粋な前屈又は後屈の症状のみを呈する患者 ・安全性又は有効性評価に影響を及ぼすと考えられる麻薬、筋弛緩薬、ベンゾジアゼピン類又はその他の薬物を頓服使用中の患者。ただし、治験担当医師によりこれらの薬物の使用が適切であると判断された場合は、患者はこれらの使用を徐々に減量する。薬物服用後、治験薬投与までに、血漿中半減期の 5 倍以上の期間をあけなければならない。ただし、痙性斜頸の治療のための、安定した、一定用量の薬剤、又は一定の療法に関しては、試験中に変更がないと考えられるのであれば、登録可能とした。 ・本ボツリヌス毒素製剤の投与の妨げとなるような、急性又は慢性症状のある患者、若しくは薬物過敏症の患者 ・頸肩部の筋切離術又は神経除去手術の既往のある患者 ・本試験登録前 4 ヵ月以内に破傷風トキソイドの投与を受けた患者 ・臨床的に重要な神経・骨格筋疾患（例：筋無力症候群、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害等）、心血管疾患（例：1 ヵ月以内の急性心筋梗塞等）、腎疾患、肝疾患、胃腸疾患、皮膚疾患、精神疾患（例：統合失調症、アルコール又は薬物依存症等）又は血液疾患の既往のある患者　等
主要評価項目	投与 4 週後のTWSTRS合計スコア
副次評価項目	TWSTRS下位尺度スコア（重症度スコア、機能障害スコア、疼痛スコア）、医師による全般評価（VAS）、被験者による全般評価（VAS）、被験者による疼痛評価（VAS）

<table>
<tr><td>結果</td><td>【有効性】
主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアにおいて、5000単位、10000単位の両群でプラセボ群に対して有意な改善が認められた。

TWSTRS合計スコア
<table>
<tr><td></td><td>プラセボ群（36例）</td><td>5000単位群（36例）</td><td>10000単位群（37例）</td></tr>
<tr><td>投与前</td><td>43.6±9.0</td><td>46.4±10.4</td><td>46.9±9.6</td></tr>
<tr><td>投与4週後</td><td>39.3±11.7</td><td>37.1±15.1</td><td>35.2±12.3</td></tr>
<tr><td>プラセボ群との対比較[a)]</td><td></td><td>P＝0.0115</td><td>p＝0.0004</td></tr>
</table>
平均値±標準偏差
a）投与群及び施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

副次評価項目は、投与4週後のTWSTRS重症度スコアは、プラセボ群との比較において10000単位群で有意差が認められた。投与4週後のTWSTRS機能障害スコアは、プラセボ群と実薬群との間に有意差は認められなかった。
投与4週後のTWSTRS疼痛スコアは、5000単位群、10000単位群ともプラセボ群との間に有意差が認められた。
投与4週後の医師による全般評価、被験者による全般評価（平均値）はともに、プラセボ群と実薬群との間に有意差が認められた。

【安全性】
副作用の発現率は、5000単位群が22％（8／36例）、10000単位群が43％（16／37例）であった。各投与群における副作用発現率は、5000単位群に比較して10000単位群で高かった。
高度の副作用は5000単位群の1例1件（口内乾燥）、10000単位群の1例1件（注射部位疼痛）であった。中等度の副作用は、5000単位群に2例2件、10000単位群に6例9件認められた。
副作用の中で発現率が高い事象は、嚥下障害（3％、11％、19％）、口内乾燥（3％、11％、16％）、注射部位疼痛（8％、6％、11％）であった。このうち高度であったのは、口内乾燥1例（5000単位群）と注射部位疼痛1例（10000単位群1例）であった。
なお、血中の抗B型ボツリヌス毒素抗体測定において、陽性となった被験者はなかった。</td></tr>
</table>

②外国302試験（米国）　　（⑤）

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単回投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>A型ボツリヌス毒素治療抵抗性の痙性斜頸患者に対する本剤の安全性及び有効性の検討</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>罹病期間1年以上
頸部筋（肩甲挙筋、前斜角筋、中斜角筋、頭半棘筋、頭板状筋、胸鎖乳突筋、僧帽筋）のうち2筋以上にジストニアの症状が認められる患者
投与直前のTWATRS合計スコア20以上、重症度スコア10以上、機能障害スコア3以上、疼痛スコア1以上のA型ボツリヌス毒素治療抵抗性痙性斜頸患者</td></tr>
<tr><td>投与量</td><td>プラセボ、10000単位</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>二重盲検下で頸部及び肩部の2～4ヵ所の筋肉に、各筋あたり1～5ヵ所に分けて筋肉内に単回投与</td></tr>
<tr><td>主な除外基準
ボツリヌス毒素による前治療の規定</td><td>・過去にB型ボツリヌス毒素による治療を受けた患者、又はB型ボツリヌス毒素の治験に参加した患者
・頸部の拘縮又は脊椎疾患により、首の受動的可動範囲が大幅に減少している患者
・純粋な前屈又は後屈の症状のみを呈する患者
・安全性又は有効性評価に影響を及ぼすと考えられる麻薬、筋弛緩薬、ベンゾジアゼピン類又はその他の薬物を頓服使用中の患者。ただし、治験担当医師によりこれらの薬物の使用が適切であると判断された場合は、患者はこれらの使用を徐々に減量する。薬物服用後、治験薬投与までに、血漿中半減期の5倍以上の期間をあけなければならない。ただし、痙性斜頸の治療のための、安定した、一定用量の薬剤、又は一定の療法に関しては、試験中に変更がないと考えられるのであれば、登録可能とした。
・本ボツリヌス毒素製剤の投与の妨げとなるような、急性又は慢性症状のある患者、若しくは薬物過敏症の患者
・頸肩部の筋切離術、神経除去手術又はフェノールブロック施行の既往のある患者
・本試験登録前4ヵ月以内に破傷風トキソイドの投与を受けた患者
・臨床的に重要な神経・骨格筋疾患（例：筋無力症候群、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害等）、心血管疾患（例：1ヵ月以内の急性心筋梗塞等）、腎疾患、肝疾患、胃腸疾患、皮膚疾患、精神疾患（例：統合失調症、アルコール又は薬物依存症等）又は血液疾患の既往のある患者　等</td></tr>
</table>

主要評価項目	投与4週後のTWSTRS合計スコア
副次評価項目	TWSTRS下位尺度スコア（重症度スコア、機能障害スコア、疼痛スコア）、医師による全般評価（VAS）、被験者による全般評価（VAS）、被験者による疼痛評価（VAS）
結果	【有効性】 主要評価項目のTWSTRS合計スコアでは、投与4週後において、10000単位群でプラセボ群に対して有意な改善が認められた。 **TWSTRS合計スコア** プラセボ群（38例）／本剤群（39例） 投与前：51.2±9.5／52.8±8.6 投与4週後：49.2±12.3／41.8±9.8 プラセボ群との対比較[a]：p＝0.0001 平均値±標準偏差 a）投与群及び施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析 副次評価項目の、投与4週後のTWSTRS重症度スコア、機能障害スコア、疼痛スコアは、いずれもプラセボ群と10000単位群の間に有意差が認められた。 投与4週後の医師による全般評価、被験者による全般評価（平均値）は、いずれもプラセボ群と10000単位群の間に有意差が認められた。 TWSTRS合計スコアに対する改善効果の持続期間（投与前値に戻るまでの期間）をKaplan－Meier法により解析した結果、プラセボ群は59日、10000単位群は112日と推定された。 【安全性】 実薬群（10000単位群）における副作用の発現率は72%（28／39例）であった。高度の副作用は5例5件（口内乾燥3件、注射部位疼痛2件）、中等度の副作用は、19例36件であった。発現率の高かった副作用は、口内乾燥、嚥下障害、注射部位疼痛であった。口内乾燥の発現率は33%（13／39例）であり、うち3例は高度と判定された。また、嚥下障害の発現率は26%（10／39例）であったが、高度の嚥下障害は認められなかった。注射部位疼痛は、18%（7／39例）であり、うち2例が高度であった。 なお、血中の抗B型ボツリヌス毒素抗体測定において、陽性となった被験者はなかった。

3）安全性試験

長期投与のオープン試験（国内132試験、外国351試験、外国352試験）における反復投与時のTWSTRS合計スコアの推移は以下のとおりである。

長期投与オープン試験におけるTWSTRS合計スコア

投与回数	国内132試験（2500→5000→10000単位）		外国351試験（2500～25000[注]単位）		外国352試験（10000→12500[注]→15000[注]単位）	
	投与前	4週後	投与前	4週後	投与前	4週後
1	42.2±10.0（123）	36.4±11.0（123）	47.4±10.7（427）	36.2±13.1（427）	47.2±9.9（145）	37.6±12.6（145）
2	40.6±9.9（118）	33.4±11.5（117）	45.5±10.9（395）	36.4±13.3（395）	47.0±11.4（136）	37.0±13.3（136）
3	39.2±10.2（111）	30.3±11.9（110）	44.1±11.7（366）	36.4±13.8（366）	46.9±11.4（125）	36.4±13.7（125）
4	38.1±10.2（99）	31.4±11.4（98）	44.3±11.6（336）	37.5±13.6（336）		
5	38.4±12.0（92）	31.8±13.0（91）	45.2±12.0（313）	37.9±13.4（313）		
6			44.1±10.8（292）	37.9±13.1（292）		
7			43.9±12.0（267）	38.0±13.3（267）		
8			43.8±11.5（241）	37.7±12.7（241）		
9			43.1±12.1（211）	37.6±12.7（211）		
10			43.9±11.7（183）	38.4±13.0（183）		
11			43.7±11.4（154）	38.2±12.3（154）		
12			43.5±11.8（118）	38.7±11.9（118）		
13			44.2±10.0（76）	40.3±11.9（76）		
14			43.3±16.4（15）	40.7±15.8（15）		
15			29.0（1）	31.0（1）		

平均値±標準偏差（例数）

国内 132 試験における 2500 単位、5000 単位、10000 単位の反復 5 回投与によりTWSTRS合計スコアの変化量で示される効果の減弱は少なく、有効性は持続した。また、外国 351 試験における 2500 単位～25000[注)] 単位、外国 352 試験における 10000 単位、12500[注)] 単位、15000[注)] 単位においても、TWSTRS合計スコアの変化量で示される効果の減弱は少なく、有効性は持続した。安全性については、これら 3 試験の長期投与オープン試験の有害事象発現率は投与回数の増加とともに増加することはなかった。発現率の高かった副作用は、嚥下障害、口内乾燥・口渇であったが、それらの多くは軽度及び中等度であった。

注）国内承認用量外である。

①国内 132 試験　　(②)

試験デザイン	多施設共同オープン継続反復投与試験
目的	国内の痙性斜頸患者を対象とした単回投与によるプラセボ対照二重盲検用量反応性試験（131 試験）を終了した痙性斜頸患者を対象とし、B型ボツリヌス毒素を原則として 2500 単位→ 5000 単位→ 10000 単位と順次反復漸増投与した際の安全性及び有効性を評価する。
対象	以下の特発性の痙性斜頸患者 ・131 試験に参加し、投与 16 週後の観察・検査が終了している、若しくは投与 4 週以降のTWSTRS合計スコアの投与直前からの変化率が 10％未満で投与後 8 週間以上経過している患者で、かつ 131 試験の評価が終了している患者 ・体重が 40kg 以上の患者
投与量	B型ボツリヌス毒素を原則として 2500 単位→ 5000 単位→ 10000 単位と順次反復漸増投与
投与方法	B型ボツリヌス毒素 2500、5000 及び 10000 単位を原則として 2500 単位→ 5000 単位→ 10000 単位と順次漸増投与。 各投与は単回投与とし、各投与期（投与間隔）は 8 週以上を必須、16 週までを目安とし、効果の消失した時点で次の投与に移行した。このとき、投与量を増加するか維持するかは、被験者の状態をみて治験責任医師等が判断（減量は不可）。 投与回数は 5 回とし、10000 単位まで増量した場合はその投与量を維持した。 頸部の 2～4 ヵ所の筋肉に、各筋あたり 1～5 ヵ所に分けて筋肉内単回投与。1 ヵ所の注射量は 1.0mL以下。両胸鎖乳突筋に投与する場合には、最大投与量を左右合わせて 1.0mL（5000 単位）を目安とした。
主な除外基準 ボツリヌス毒素による前治療の規定	・頸部の拘縮や脊椎疾患により、首の受動的可動範囲が大幅に減少している患者 ・純粋な後屈又は前屈の症状のみを呈する患者（B型ボツリヌス毒素の成分（B型ボツリヌス毒素、ヒト血清アルブミン、コハク酸塩緩衝液）又は他のボツリヌス毒素に対し過敏症の既往のある患者 ・重篤な神経・骨格筋疾患（例：筋無力症候群、筋萎縮性側索硬化症 等）、心血管疾患（例：急性心筋梗塞 等）、呼吸器疾患（例：COPD 等）、腎疾患（例：急性又は慢性腎不全 等）、肝疾患（例：肝硬変 等）、胃腸疾患（例：麻痺性イレウス 等）、皮膚疾患（例：中毒性表皮壊死症 等）、精神疾患（例：統合失調症、アルコール又は薬物依存症 等）、血液疾患（例：再生不良性貧血 等）、感染症（例：肝炎、梅毒、AIDS 等）の合併又は既往のある患者 ・悪性腫瘍の合併又は既往のある患者 ・131 試験終了後、本試験投与開始までの間に、他のボツリヌス毒素製剤を投与された患者又は他の治験に参加した患者　等
評価項目	TWSTRS合計スコア、重症度スコア、機能障害スコア、疼痛スコア
結果	【有効性】 投与 1～5 回目において、投与 4 週後のTWSTRS合計スコアはすべての投与回（1～5 回）において、各投与直前から低下（改善）し、各投与間隔は平均 10.55～13.91 週であった。TWSTRS合計スコアの変化量で示される効果の減弱は少なく、有効性は持続した。 【安全性】 副作用発現率は、48.8％（60／123 例）であり、投与回数の増加に伴って発現率が上昇することはなかった。5％以上に認められた副作用は、嚥下障害、口渇、及び口内乾燥であったが、それらの多くは軽度または中等度であった。なお、本治験において終了時の抗体検査が陽性であった被験者は 123 例中 9 例であり、抗体産生率は 7.3％であった。

②外国 351 試験

本剤反復投与時の安全性及び有効性を評価することを目的として、痙性斜頸患者に対する長期投与オープン試験を実施した。

罹病期間 1 年以上、TWSTRS 合計スコア 20 以上の痙性斜頸患者であり、本剤の臨床試験に参加したことのある患者、ボツリヌス毒素による治療歴のない患者、外科手術後の患者、フェノールブロック施行後の患者、又は、A 型ボツリヌス毒素治療反応性（F-TAT 陰性）のためにA型ボツリヌス毒素治療抵抗性の患者を対象とした単回投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験に組み入れなかった患者を対象とした。

投与方法は、1 回目の本剤投与量は、A 型ボツリヌス毒素治療抵抗性の患者は 10000～15000[注)] 単位の範囲の至適投与量、ボツリヌス毒素による治療歴のない患者、外科的手術後又はフェノールブロック施行後の患者は 5000 単位、それ以外の患者では 10000 単位とした。2 回目以降の投与量は 2500～25000[注)] 単位とし、患者ごとに忍容できない副作用を発現することなく、臨床歴に意味のある有効性を示す投与量とした。投与間隔は臨床症状か投与前の状態まで戻った時点で、かつ 12 週間以上とした。

有効性評価項目として、TWSTRS 合計スコア及び下位尺度スコア（重症度スコア、機能障害スコア、疼痛スコア）、被験者による全般評価（VAS）、被験者による疼痛評価（VAS）を設定した。

【結果】

TWSTRS 合計スコアの変化量で示される効果の減弱は少なく、有効性は持続した。

また、2500～25000[注)] 単位を投与した長期投与オープン試験においては、約 2～4 ヵ月の投与間隔で有効性が持続することが示された。

副作用は、投与 1 回目では、427 例中 218 例（51%）に認められた。副作用として口内乾燥、嚥下障害、注射部位疼痛及び消化不良の発現率が高かった。口内乾燥は、投与 1 回目では 138／427 例（32%）、投与 2 回目では 81／395 例（21%）、投与 3 回目では 45／366 例（12%）、その後の投与回では発現率は 10%未満であったが、ほとんどが治験薬との因果関係が否定されなかった。嚥下障害は、投与 1 回目では 82／427 例（19%）、投与 2 回目では 41／395 例（10%）、投与 3 回目では 39／366 例（11%）、その後の投与回では発現率は 10%未満であったが、ほとんどが治験薬との因果関係が否定されなかった。各投与 4 週後に測定した抗体産生率は、12.4%（52／420 例）であった。（⑥）

注）国内承認用量外である。

③外国 352 試験

本剤反復投与時の安全性、忍容性及び有効性を評価することを目的として、過去に本剤による治療歴のない痙性斜頸患者に対する本剤の用量漸増法による長期投与オープン試験を実施した。

罹病期間 1 年以上の痙性斜頸患者で、頸部筋（肩甲挙筋、斜角筋群、頭半棘筋、頭板状筋、胸鎖乳突筋、僧帽筋）のうち 2 筋以上にジストニアの症状が認められ、投与直前の TWSTRS 合計スコア 20 以上、重症度スコア 10 以上、機能障害スコア 3 以上、疼痛スコア 1 以上の患者を対象とした。

投与方法は、本剤を 10000 → 12500[注)] → 15000[注)] 単位の順に強制漸増した。各投与量は単回投与とし、臨床症状が投与前の状態に戻った時点で次用量を投与する。

有効性評価項目として、TWSTRS 合計スコア、副次評価項目として下位尺度スコア（重症度スコア、機能障害スコア、疼痛スコア）、医師による全般評価（VAS）、被験者による全般評価（VAS）及び被験者による疼痛評価（VAS）を設定した。

【結果】

10000 単位、12500[注)] 単位、15000[注)] 単位においても、TWSTRS 合計スコアの変化量で示される効果の減弱は少なく、有効性は持続したが、10000 単位と 12500[注)] 単位及び 15000[注)] 単位で効果に顕著な差は認められなかった。したがって、痙性斜頸患者に対してB型ボツリヌス毒素 10000 単位投与で十分な効果が得られ、最大投与量は 10000 単位と考えられた。

副作用は、10000 単位群が 79％（115／145 例）、12500[注)] 単位群が 77％（105／136 例）、15000[注)] 単位群が 54％（67／125 例）に認められた。高度の副作用は 10000 単位群の 13 例 13 件（斜頸に伴う頸部痛 3 件、口内乾燥 3 件、嚥下障害 2 件、食道狭窄、筋緊張亢進、関節痛、嘔吐及び注射部位疼痛各 1 件）、12500[注)] 単位群の 9 例 10 件（嚥下障害 5 件、口内乾燥 2 件、斜頸に伴う頸部痛、斜頸及び筋無力症各 1 件）、15000[注)] 単位群の 4 例 4 件（嚥下障害 4 件）であった。中等度の副作用は、10000 単位群に 46 例 78 件、12500[注)] 単位群に 50 例 191 件、15000[注)] 単位群に 30 例 39 件認められたが、その他は軽度であった。いずれかの投与群で、発現率 5％以上の副作用は、口内乾燥、嚥下障害、注射部位疼痛、斜頸に伴う頸部痛、消化不良、筋無力症及び無力症であった。

なお、本剤投与後に血中の抗B型ボツリヌス毒素抗体を測定したところ、4 例が陽性を示し、このうち 2 例は効果が認められなくなったため試験を中止した。（⑦）

注）国内承認用量外である。

4）患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

製造販売承認時（2011 年 1 月）に次の承認条件が付された。

「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を入手するとともに、本剤の安全性等に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

承認条件に基づき、観察期間 3 年の全例調査を実施する。

調査の目的：

本調査は、痙性斜頸患者に対するナーブロック筋注 2500 単位の使用実態下における以下の事項を把握することを目的とする。

（1）未知の副作用
（2）副作用の発現状況、特に嚥下障害、口内乾燥・口渇の発現状況
（3）投与遠隔部位における有害事象、肺機能に関連する有害事象の発現状況
（4）有効性
（5）安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因、特にA型ボツリヌス毒素治療歴による影響、中和抗体による影響

【重点調査項目】

・嚥下障害、口内乾燥・口渇の発現状況
・肺機能に関連する有害事象、遠隔部位における有害事象の発現状況
・A型ボツリヌス毒素治療歴による影響
・中和抗体による影響

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

A型ボツリヌス毒素、F型ボツリヌス毒素

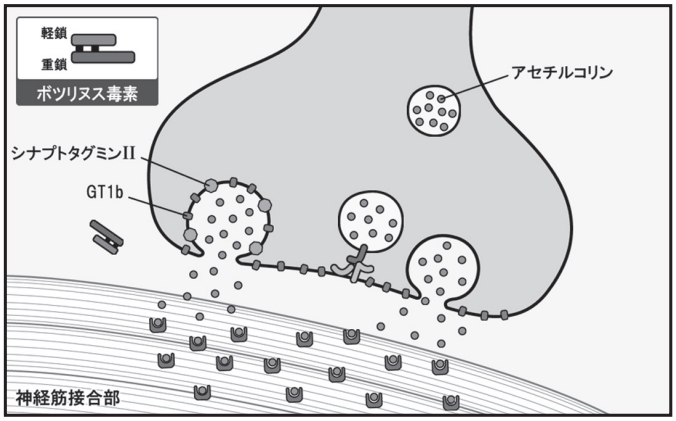
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

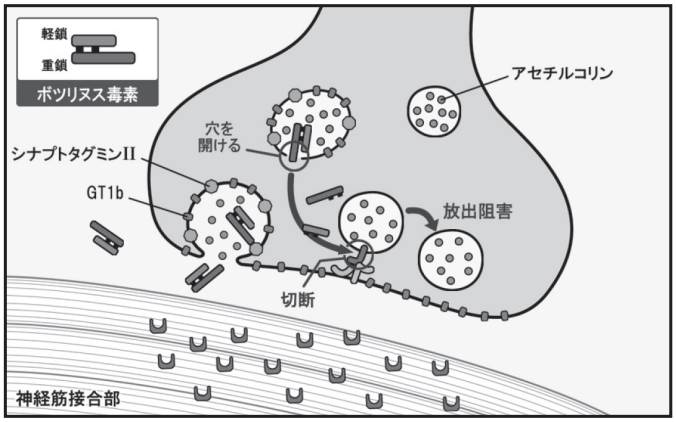
本薬は末梢神経筋接合部における神経終末内で、アセチルコリンの放出に関与する蛋白質であるシナプトブレビンを切断することにより神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示すと考えられる。 (⑨)

①神経終末におけるアセチルコリンの放出



■神経筋接合部でシナプス小胞膜と細胞膜が融合すると、シナプス小胞からアセチルコリンが放出され、神経筋接合部の受容体に結合することにより筋肉が収縮する。

②B型ボツリヌス毒素によるアセチルコリン放出の抑制



■神経終末において、B型ボツリヌス毒素は、シナプス小胞膜に存在するシナプトタグミンに結合し、細胞内に取り込まれる。

■細胞質内に取り込まれたB型ボツリヌス毒素は、蛋白分解酵素として機能し、シナプス小胞膜と細胞膜との融合に関与するSNARE複合体のシナプトブレビンを切断することによりシナプス小胞と細胞膜の融合を阻害する。これによりアセチルコリン放出が阻害され、筋弛緩作用を示すと考えられる。

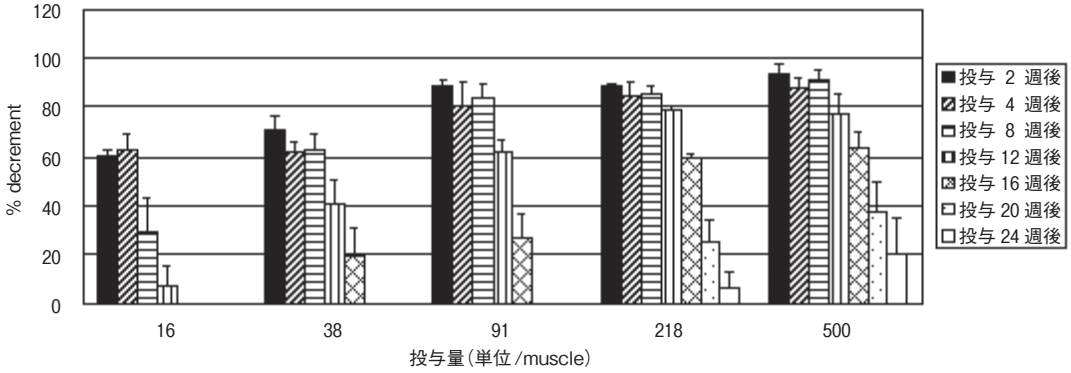
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 筋麻痺作用（マウス）

マウスの腓腹筋に0.02～4単位／muscleのB型ボツリヌス毒素を筋肉内投与後、後肢の麻痺をスコア化して経時的に測定した。投与後2又は3日をピークとする筋麻痺作用が認められ、作用持続時間と筋麻痺作用は用量依存的であった。 (⑩)

2) 僧帽筋における効力（サル）

サルの僧帽筋に16～500単位／muscleのB型ボツリヌス毒素を投与し、筋麻痺作用について検討した。投与2週後におけるMED（最小有効量：CMAP（複合筋活動電位）を約70%抑制する用量）は、38単位／muscleであった。最高用量（MEDの約10倍量）ではほぼ完全な麻痺が生じた。投与後の作用持続時間は投与量に依存し、例えば低用量では投与8週後には最大効果の約50%にまで減弱したが、高用量では投与12週後でも作用が持続していた。 (⑪)

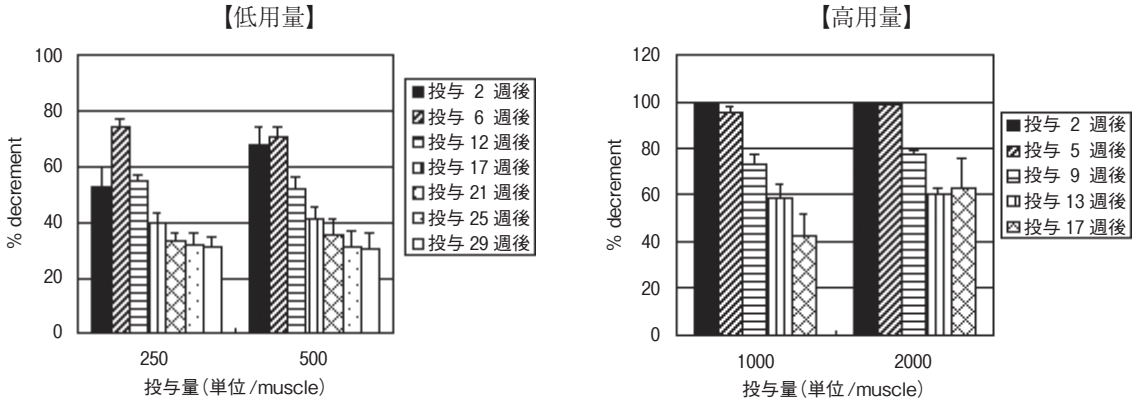


サルの僧帽筋におけるB型ボツリヌス毒素の筋麻痺作用

CMAP抑制率の経時変化を投与量毎に示した。
結果は平均値±標準誤差（n＝4）を示す。

3）腓腹筋における効力（サル）

サルの腓腹筋に、低用量群として、250及び500単位／muscleのB型ボツリヌス毒素を投与した。また高用量群として、B型ボツリヌス毒素は1000及び2000単位／muscleを投与後、筋麻痺作用について検討した。低用量群においては、投与6週後に最大効果を示した後、その効果は経時的に減弱した。高用量群においては、投与2週後に最大効果を示した後、その効果は経時的に減弱した。（⑫）

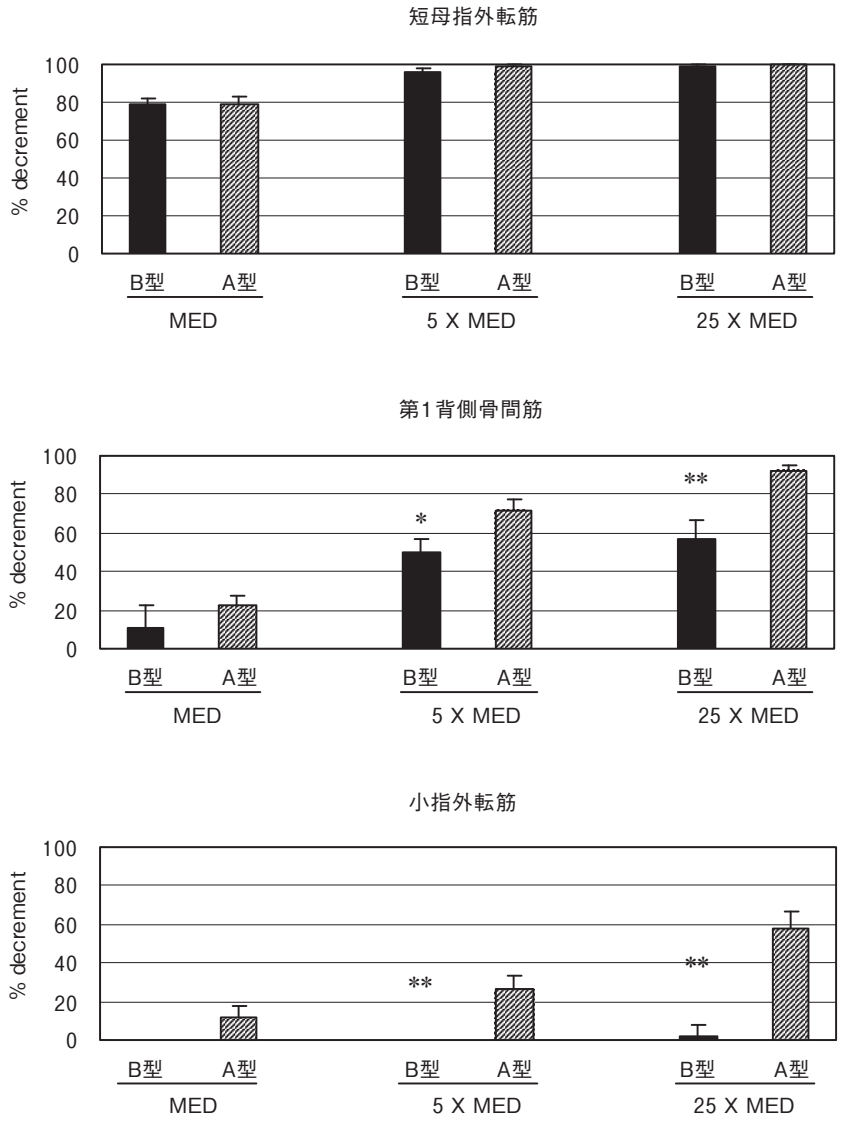


平均値±標準誤差（n＝8）　　平均値±標準誤差（n＝3～4）

サルの腓腹筋におけるB型ボツリヌス毒素の筋麻痺作用
（投与量毎のCMAP抑制率の経時変化）

4）投与部位周辺の筋肉に及ぼす影響（サル）

サルの短母指外転筋に、MED（最小有効量）、その約5倍量、約25倍量のB型ボツリヌス毒素を投与し、投与筋に隣接した第1背側骨間筋及び遠位に位置する小指外転筋への影響について検討した。投与部位である短母指外転筋では、A型ボツリヌス毒素、B型ボツリヌス毒素ともほぼ同様の筋麻痺作用を示した。投与部位に隣接する第1背側骨間筋でも、用量依存的な筋麻痺がみられたが、その影響はA型ボツリヌス毒素の方が大きかった。投与部位から離れた小指外転筋では、B型ボツリヌス毒素ではほとんど影響がみられなかったが、A型ボツリヌス毒素では用量依存的な筋麻痺がみられた。このことから、B型ボツリヌス毒素の投与部位以外の筋肉への影響は投与部位から離れるほど減弱し、投与部位からの浸潤性が低いことが示唆された。（⑬）



サルの短母指外転筋（投与部位）、第１背側骨間筋（投与部位近位）及び小指外転筋（投与部位遠位）におけるＢ型ボツリヌス毒素の筋麻痺作用

結果は平均値±標準誤差（n＝10）を示す。
＊p＜0.05、＊＊p＜0.01（A型ボツリヌス毒素とB型ボツリヌス毒素の比較、t検定）
B型：B型ボツリヌス毒素、A型：A型ボツリヌス毒素

(3) 作用発現時間・持続時間

〈参考〉

「Ⅵ.-2.-(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

B型ボツリヌス毒素は投与局所で薬効を示し、かつその臨床使用量もごく微量であることから、臨床薬理試験で血中濃度測定を実施しなかった。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

ラットに ^{125}I-B型ボツリヌス毒素を単回筋肉内投与（24000単位／kg）したときの投与後5分における組織中放射能濃度は投与部位の筋肉（1728単位eq.／g）及び坐骨神経（7092単位eq／g）で高い値であった。投与部位の筋肉及び坐骨神経中放射能の多くはトリクロロ酢酸（TCA）処理で沈殿し、投与した ^{125}I-B型ボツリヌス毒素は未変化体の形で投与部位及び近傍の坐骨神経に存在すると考えられた。血液中放射能（最高値：16単位eq.／mL）のうちTCA処理で沈殿する割合は8%よりも低く、わずかな量とはいえB型ボツリヌス毒素が血液を介して全身循環している可能性が示唆された。一方、B型ボツリヌス毒素が血液を介さずに投与部位から神経筋接合部位を経由して坐骨神経に移行していることも示唆された。甲状腺では高い放射能が認められたものの、これは ^{125}I-B型ボツリヌス毒素から遊離した ^{125}I等が再利用されているためと推測された。腸内容物、腎臓、腸及び肝臓では血液よりも高い放射能が検出された。これら放射能の分布は全身オートラジオグラフィーでの結果からも支持された。

^{125}I-B型ボツリヌス毒素を6000単位／kgの用量で投与したときの放射能の分布は24000単位／kgを投与したときと同様であり、投与量に依存した薬物動態の変動はみられなかった。（⑭）

雄性ラットに ^{125}I-B型ボツリヌス毒素を単回筋肉内投与（24000 単位/kg）したときの組織中放射能濃度

組織	放射能濃度（単位eq./g）							
	5 分	30 分	2 時間	6 時間	24 時間	48 時間	96 時間	168 時間
脳	−	−	−	−	−	−		
心臓	−	−	−	−	−	−		
腸	−	13±0 (0±0)	27±3 (46±9)	33±3 (70±5)	−	−		
腸内容物	−	18±1 (0±0)	66±2 (47±2)	145±5 (45±1)	26±5 (48±24)	−		
腎臓	9±5 (0±0)	31±1 (19±10)	44±2 (51±3)	36±2 (0±0)	−	−		
肝臓	−	6±3 (0±0)	18±1 (50±11)	14±1 (0±0)	−	−		
肺	5±3 (0±0)	6±6 (0*)	5±3 (0±0)	−	−	−		
膵臓	−	−	−	−	−	−		
脾臓	−	−	−	−	−	−		
精巣	−	−	−	−	−	−		
筋肉：投与肢	1728±428 (90±3)	695±26 (88±3)	442±72 (87±1)	474±70 (93±4)	116±32 (91±1)	23±1 (65±32)	11±6 (98±2)	−
筋肉：非投与肢	−	−	−	−	−	−		
皮膚	−	−	−	2±2 (0*)	−	−	−	−
副腎	−	−	−	−	−	−		
骨髄	−	−	−	−	−	−		
脳下垂体	−	−	−	−	−	−	−	−
横隔膜	−	−	−	−	−	−		
坐骨神経：投与肢	7092±1627 (81±3)	9150±6556 (91±1)	11184±817 (62±14)	7792±1671 (89±1)	1132±429 (96±2)	284±49 (88±5)	96±49 (46±37)	−
坐骨神経：非投与肢	−	−	−	−	−	−		
甲状腺/上皮小体	−	338±183 (97±2)	584±14 (93±1)	1625±845 (97±2)	1911±539 (94±1)	1127±154 (97±1)	3028±464 (91±2)	1086±253 (92±1)
血漿	−	−	−	−	−	−	−	−
血液	13±4 (4±2)	15±1 (6±2)	13±2 (8±2)	16±0 (2±2)	5±2 (0±0)	−	−	−

各値は 3 匹の平均値±標準誤差を示す。（＊：n＝1）
括弧内の値は 20%トリクロロ酢酸処理によって沈殿した放射能の割合（放射能沈殿率、%）を示す。
斜線：測定せず。
−：定量限界未満

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄
(1) 排泄部位及び経路
該当資料なし

〈参考〉

ラットに ^{125}I-B型ボツリヌス毒素を24000単位／kgの用量で投与したとき、投与後168時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能量の75.62及び10.48％が排泄され、その他を含めた総排泄量は92.39％であった。投与された ^{125}I-B型ボツリヌス毒素は生体内で遊離のヨウ素やペプチドなどの低分子に分解された後、主に尿中へ排泄されることが示された。^{125}I-B型ボツリヌス毒素を6000単位／kgの用量で投与したときの放射能の排泄は24000単位／kgを投与したときと同様であり、投与量に依存した放射能の排泄の変動はみられなかった。（⑭）

(2) 排泄率
該当資料なし

(3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

8. 透析等による除去率
該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

(1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるB型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法・用量を厳守し、痙性斜頸以外には安全性が確立されていないので絶対使用しないこと。
〔頸部以外の筋痙直、流涎過多、頭痛及び注射部位が不明なジストニーの患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。〕
(2) 本剤の投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な頸部筋の解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
〔本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。〕
(3) 本剤の投与により、呼吸困難があらわれることがある。
〔嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。（「Ⅷ.-8.-(2) 重大な副作用」の項参照）〕

（解説）

(1) 本剤の有効成分はボツリヌス菌によって産生される毒素であり、使用にあたっては使用上の注意を十分に熟知する必要がある薬剤である。また本剤は、痙性斜頸以外には安全性が確立されていないため、用法・用量を必ず遵守し、痙性斜頸以外には絶対に使用してはならない。
(2) 本剤を安全かつ有効に使用するには、本剤の特性（貯法や組成・性状等）、有効性や安全性、頸部筋の解剖学的知識、目標とする投与筋の同定や投与量の選択方法、施注手技等を十分に熟知する必要がある。このため、本剤の特性、安全性や有効性、解剖学的知識、投与手技等を取得することを目的とした講習会を開催し、講習を受けた医師に限定して本剤を使用いただく体制としている。
(3) 外国市販後において本剤投与後、嚥下性肺炎や呼吸困難等の重篤な症状に至った症例が報告されている。本剤の投与に際しては嚥下障害や呼吸困難の発現に十分留意する必要がある。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

(1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）
〔本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させるおそれがある。〕
(2) 高度の呼吸機能障害のある患者
〔本剤の投与により、病態を悪化させるおそれがある。〕
(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

(1) 本剤は、神経筋接合部における神経終末からのアセチルコリンの放出を抑制することにより神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示すことが知られている。病態を悪化させるおそれがあるため、全身性の神経筋接合部の障害（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）を持つ患者には投与しないこと。
(2) 外国市販後において本剤投与後、嚥下性肺炎や呼吸困難等の重篤な症状に至った症例が報告されている。本剤の筋弛緩作用により呼吸機能障害が発現した場合、病態を悪化させるおそれが十分考えられるため、喘息・肺塞栓・肺高血圧症等、高度の呼吸機能障害のある患者には本剤を投与しないこと。
(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある場合は、重篤な過敏症反応を発現するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.-2.-(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者
〔筋弛緩作用が増強されることがある。また、呼吸困難や嚥下障害等の発現が高まるおそれがある。(「Ⅴ.-2.-(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」「Ⅷ.-7. 相互作用」の項参照)〕
(2) 慢性の呼吸器障害のある患者
〔本剤の投与により、病態を悪化させるおそれがある。〕
(3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者
〔本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。〕
(4) 高齢者〔「Ⅷ.-9. 高齢者への投与」の項参照〕
(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦
〔「Ⅷ.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

(解説)

(1) 本剤と筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤との併用により筋弛緩作用が増強し、過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。また、呼吸困難や嚥下障害等の発現が高まるおそれがある。
(2) 呼吸器障害を有する患者において、本剤による呼吸器系の副作用が合併した場合、病態悪化のおそれがある。
(3) 筋力低下あるいは萎縮を有する患者において、本剤による骨格筋等の副作用が合併した場合、病態悪化のおそれがある。
(4)「Ⅷ.-9. 高齢者への投与」の項参照
(5)「Ⅷ.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるB型ボツリヌス毒素である。また本剤は、米国産ウシ由来成分（心臓）を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症伝播の理論的リスクを完全には否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に検討した上で本剤を投与すること。
2) 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3～4ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
5) 特に本剤投与後1～2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける。
6) 本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。

7）本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受ける。
8）男性及び妊娠する可能性のある婦人においては、投与中は避妊を考慮する。
〔妊娠中の安全性は確立しておらず、類薬で胎児の死亡が認められている。〕
9）他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。

(2) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じるおそれがある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査の実施を考慮し、抗体が産生された場合には、投与を中止すること。

(3) ボツリヌス毒素の投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。嚥下困難等の神経疾患を有する患者では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。
〔「Ⅷ.-8. 副作用」の項参照〕

(4) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
〔「Ⅷ.-8. 副作用」の項参照〕

(5) 本剤はできるだけ少量（承認用量の下限を参照）から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高い用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。

(6) 本剤ではA型ボツリヌス毒素製剤と比べ口渇・口内乾燥及び嚥下障害があらわれる割合が高いため、これらの症状の発現に留意するとともに、患者に対してもこのような症状が認められた場合には直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。

（解説）

(1) ボツリヌス毒素製剤である本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に本剤に関する重要事項を文書を用いて十分に説明し、文書による同意を得た上で使用することとした。

1）ボツリヌス菌が産生するB型ボツリヌス毒素が本剤の有効成分であること（生物由来製品であること）、ボツリヌス菌そのものを注射するわけではなく、ボツリヌス菌に感染する危険性はないことを説明すること。また、米国産ウシ由来成分（心臓）を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症伝播の理論的リスクを完全には否定できないことから、治療上の有益性と危険性を十分に検討した上で本剤を投与することを説明すること。
2）本剤が痙性斜頸の根治療法ではなく対症療法であること、また臨床試験の結果より期待される効果の持続期間が通常3～4ヵ月であり、治療効果を維持させるためには投与を繰り返す必要があることを説明する。
3）国内外の臨床試験（反復投与試験）においてB型ボツリヌス毒素に対する中和抗体の産生が確認されていること、また中和抗体の産生と効果の減弱あるいは消失は必ずしも一致しないものの、中和抗体の産生が治療効果の減弱あるいは消失原因の一つと考えられることを説明する。
4）安静に生活するなど日常生活を制限されていた患者において、本剤投与により日常生活の回復が認められた場合、急激に過度の筋収縮を伴う労作等を再開することで予期しない支障をきたすおそれがあるため、徐々に活動を再開することを説明する。
5）国内外の臨床試験（長期投与試験）の結果から、本剤投与後、特に1～2週間は嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現が多いことが知られている。これら症状の発現が認められた場合には、症状が軽度であっても呼吸困難等の重篤な症状に至るおそれがあることから、発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける必要があることを説明する。
6）本剤の投与により投与筋の筋緊張が低下し、姿勢の変化とともに今まで緊張していなかった筋肉が緊張するおそれがあることを説明する。

7）本剤の効果は通常3～4ヵ月であるため、本剤投与後1～2週間の体調の変化だけではなく、効果の持続期間中は継続して体調の変化に留意する必要がある。特に呼吸困難や脱力感等の体調の変化が認められた場合には、投与から3～4ヵ月後に症状が認められた場合であっても、重篤な症状に至るおそれがあることから、直ちに医師の診察を受ける必要があることを説明する。

8）承認時までに実施された国内外の臨床試験において、妊婦および産婦を対象とした試験は実施されておらず、本剤の安全性が確認していないこと、本薬では認められていないものの、類薬（A型ボツリヌス毒素）の動物実験（ラット）において精巣変性が認められており、男性の避妊が設定されていることから、男性及び妊娠する可能性のある婦人に対し、投与中は避妊を考慮する必要があることを説明する。

9）他の医療機関でボツリヌス毒素の投与を受けている場合、先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失していることを確認した上で本剤を投与する必要がある。本剤の投与前に、先に投与された他のボツリヌス毒素の治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る必要があることを説明する。

(2) 本剤投与後、抗体が産生されることにより耐性が生じるおそれがあり、効果の減弱が認められることがある。抗体の産生と効果の減弱は必ずしも一致しないものの、このような場合には、抗体検査の実施を考慮し、抗体産生が認められた場合には必要以上に本剤を投与しないよう投与を中止する必要がある。

(3) 外国市販後において、毒素型を問わずボツリヌス毒素製剤の投与により投与筋以外の遠隔筋に対する影響※と考えられる副作用が報告されており、死亡例も報告されている。このため、本剤投与後は投与筋以外の遠隔筋に対する影響についても留意し、注意深く観察する必要がある。また嚥下障害等の神経疾患を有する患者では、この副作用の発現リスクが増大することがあるため特に注意が必要である。

※「遠隔筋に対する影響」とは、ボツリヌス毒素の投与後に、投与部位から離れた部位にボツリヌス毒素による作用メカニズムと一致する反応（筋弛緩作用等）が認められた状態を示す。

(4) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下といった副作用があらわれることがあるので、自動車等の運転や危険を伴う機械を操作する際には重大な事故に至らないよう特に注意するよう指導する必要がある。

(5) 疾患の重症度に応じて高い用量を投与しても効果が期待できない場合があるので、副作用の発現リスクを軽減させるためにも本剤はできるだけ少量（承認用量の下限を参照）から投与を開始する。

(6) 本剤では他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）と比べ、口渇・口内乾燥及び嚥下障害があらわれる割合が高いため、他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）から本剤への切り替えに際しては、これら副作用の発現に留意する必要がある。また、患者に対しても、口渇・口内乾燥及び嚥下障害が認められた場合には直ちに医師の診察を受けるよう指導が必要である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他のボツリヌス毒素製剤 A型ボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）の同時投与は原則として避けること。	本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 骨格筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ダントロレンナトリウム水和物等 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩 スルピリド等	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがある。	

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内の臨床試験（用量反応性試験及び継続反復投与試験）において、総症例220例中、90例（40.9%）の副作用が報告されている。主な副作用は嚥下障害（18.2%）、口渇（13.6%）、口内乾燥（5.5%）であった。（承認時）

外国の臨床試験において、総症例888例中、574例（64.6%）の副作用が報告されている。主な副作用は口内乾燥（33.0%）、嚥下障害（28.5%）、注射部位疼痛（11.8%）であった。

なお、以下の副作用における頻度は国内の臨床試験の集計結果より算出した。頻度不明は、外国での市販後等の報告で認められたものである。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) **アナフィラキシー様症状**（頻度不明）　アナフィラキシー様症状を起こすおそれがあるので、本剤投与後に患者の状態を十分観察し、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、蕁麻疹、瘙痒感等のアナフィラキシー様症状が認められた場合には、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

2) **呼吸障害**（頻度不明）、**嚥下障害**（18.2%）　嚥下障害から嚥下性肺炎をきたし、重篤な呼吸困難に至ったという報告が、また、本剤の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがあるので、特に投与後1～2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸障害等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			蕁麻疹	瘙痒感、発疹、血管浮腫
呼吸器		咽頭不快感、発声障害	喘息、咽喉乾燥	
消化器	口渇、口内乾燥		便秘、下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛、唾液欠乏、口の感覚鈍麻	消化不良
筋骨格			頸部痛、肩部痛、筋骨格硬直、背部痛、筋力低下、筋炎、関節痛、筋痛	
投与部位		注射部位疼痛	熱感、異常感	
精神神経系		頭痛	振戦、感覚鈍麻	
肝臓		Al‐P上昇、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇		
循環器			高血圧	
血液			白血球数増加、好中球数減少	
眼			眼の異常感、羞明、眼乾燥	眼瞼下垂、霧視、調節障害
その他		異物感、CK（CPK）上昇	倦怠感、皮膚乾燥、排尿困難、尿路感染、圧迫感	斜頸増悪、無力症

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 1　国内 131 試験 /132 試験における副作用・感染症の発現状況一覧

試験名	131 試験		132 試験		総計	
症例数(安全性解析対象集団)	97		123		220	
副作用等の発現症例数	30		60		90	
副作用等の発現件数	53		159		212	
副作用等の発現症例率	(30.9)		(48.8)		(40.9)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(例数)	率(%)	副作用等の種類別発現症例(例数)	率(%)	総計	率(%)
感染症および寄生虫症			1	(0.8)	1	(0.5)
尿路感染			1	(0.8)	1	(0.5)
神経系障害	5	(5.2)	3	(2.4)	8	(3.6)
感覚鈍麻			1	(0.8)	1	(0.5)
振戦	1	(1.0)			1	(0.5)
頭痛	4	(4.1)	2	(1.6)	6	(2.7)
眼障害	1	(1.0)	1	(0.8)	2	(0.9)
眼の異常感	1	(1.0)			1	(0.5)
眼乾燥			1	(0.8)	1	(0.5)
羞明	1	(1.0)			1	(0.5)
血管障害			1	(0.8)	1	(0.5)
高血圧			1	(0.8)	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(4.1)	9	(7.3)	13	(5.9)
咽喉乾燥	1	(1.0)	1	(0.8)	2	(0.9)
咽頭不快感	2	(2.1)	4	(3.3)	6	(2.7)
発声障害	1	(1.0)	3	(2.4)	4	(1.8)
喘息			1	(0.8)	1	(0.5)
胃腸障害	13	(13.4)	32	(26.0)	45	(20.5)
悪心	1	(1.0)	1	(0.8)	2	(0.9)
下痢	1	(1.0)			1	(0.5)
口の感覚鈍麻			1	(0.8)	1	(0.5)
口内乾燥	4	(4.1)	8	(6.5)	12	(5.5)
上腹部痛			1	(0.8)	1	(0.5)
唾液欠乏			1	(0.8)	1	(0.5)
便秘	1	(1.0)			1	(0.5)
嘔吐	1	(1.0)			1	(0.5)
嚥下障害	11	(11.3)	29	(23.6)	40	(18.2)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.0)	2	(1.6)	3	(1.4)
皮膚乾燥	1	(1.0)	1	(0.8)	2	(0.9)
蕁麻疹			1	(0.8)	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.0)	7	(5.7)	8	(3.6)
関節痛			1	(0.8)	1	(0.5)
筋炎			1	(0.8)	1	(0.5)
筋骨格硬直	1	(1.0)			1	(0.5)
肩部痛	1	(1.0)			1	(0.5)
筋痛			1	(0.8)	1	(0.5)
筋力低下			2	(1.6)	2	(0.9)
頸部痛			1	(0.8)	1	(0.5)
背部痛			2	(1.6)	2	(0.9)

試験名	131 試験		132 試験		総計	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）	率（%）	副作用等の種類別発現症例（例数）	率（%）	総計	率（%）
腎および尿路障害	1	(1.0)	1	(0.8)	2	(0.9)
排尿困難	1	(1.0)	1	(0.8)	2	(0.9)
全身障害および投与局所様態	15	(15.5)	29	(23.6)	44	(20.0)
圧迫感			1	(0.8)	1	(0.5)
異常感			2	(1.6)	2	(0.9)
異物感	2	(2.1)	1	(0.8)	3	(1.4)
倦怠感	1	(1.0)	1	(0.8)	2	(0.9)
口渇	8	(8.2)	22	(17.9)	30	(13.6)
注射部位疼痛	3	(3.1)	5	(4.1)	8	(3.6)
熱感	1	(1.0)			1	(0.5)
臨床検査	4	(4.1)	6	(4.9)	10	(4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			2	(1.6)	2	(0.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			2	(1.6)	2	(0.9)
肝機能検査値異常			1	(0.8)	1	(0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(1.0)	2	(1.6)	3	(1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(2.1)	2	(1.6)	4	(1.8)
好中球数減少			1	(0.8)	1	(0.5)
白血球数増加	1	(1.0)			1	(0.5)

MedDRA/J Version (9.0)

表２　外国臨床試験（AN072-001、-002、-003、-008、-009、-301、-302、-351、-352）における副作用・感染症の発現状況一覧

症例数（安全性解析対象集団）	888	
副作用等の発現症例数	574	
副作用等の発現件数	2165	
副作用等の発現症例率	(64.6)	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）	率（%）
感染症および寄生虫症	11	(1.2)
インフルエンザ	7	(0.8)
歯感染	1	(0.1)
耳感染	1	(0.1)
上気道感染	1	(0.1)
膀胱炎	1	(0.1)
血液およびリンパ系障害	2	(0.2)
リンパ節症	2	(0.2)
免疫系障害	1	(0.1)
過敏症	1	(0.1)
代謝および栄養障害	1	(0.1)
食欲不振	1	(0.1)
精神障害	4	(0.5)
うつ病	1	(0.1)
パニック発作	1	(0.1)
音恐怖症	1	(0.1)
不安	1	(0.1)
神経系障害	99	(11.1)
会話障害	1	(0.1)
感覚鈍麻	2	(0.2)
緊張性頭痛	3	(0.3)
傾眠	2	(0.2)
頸髄神経根痛	1	(0.1)
血管迷走神経性失神	1	(0.1)
口の錯感覚	2	(0.2)
錯感覚	2	(0.2)
失声症	1	(0.1)
振戦	11	(1.2)
注意力障害	1	(0.1)
頭痛	54	(6.1)
頭部不快感	4	(0.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.1)
浮動性めまい	12	(1.4)
片頭痛	2	(0.2)
味覚異常	11	(1.2)
嗅覚錯誤	1	(0.1)
嗜眠	1	(0.1)
眼障害	17	(1.9)
眼瞼下垂	3	(0.3)
眼瞼浮腫	1	(0.1)
眼瞼痙攣	1	(0.1)
光視症	1	(0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）	率（%）
霧視	10	(1.1)
羞明	1	(0.1)
耳および迷路障害	8	(0.9)
回転性めまい	3	(0.3)
耳痛	1	(0.1)
耳不快感	1	(0.1)
耳鳴	2	(0.2)
中耳滲出液	1	(0.1)
血管障害	3	(0.3)
血腫	1	(0.1)
潮紅	1	(0.1)
低血圧	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61	(6.9)
咽喉乾燥	10	(1.1)
咽喉絞扼感	1	(0.1)
咽喉刺激感	3	(0.3)
咽喉頭疼痛	8	(0.9)
咽頭感覚鈍麻	1	(0.1)
咳嗽	5	(0.6)
呼吸困難	3	(0.3)
後鼻漏	2	(0.2)
上気道分泌増加	6	(0.7)
息詰まり	5	(0.6)
息詰まり感	1	(0.1)
発声障害	23	(2.6)
鼻乾燥	2	(0.2)
鼻出血	1	(0.1)
副鼻腔障害	1	(0.1)
胃腸障害	428	(48.2)
悪心	31	(3.5)
胃食道逆流性疾患	13	(1.5)
胃不快感	7	(0.8)
下腹部痛	1	(0.1)
下痢	5	(0.6)
口腔内痛	5	(0.6)
口腔内潰瘍形成	2	(0.2)
口腔内不快感	2	(0.2)
口腔粘膜水疱形成	2	(0.2)
口唇乾燥	6	(0.7)
口唇水疱	1	(0.1)
口唇上皮剥脱	1	(0.1)
口内炎	2	(0.2)
口内乾燥	293	(33.0)
歯肉出血	1	(0.1)
歯肉痛	1	(0.1)
消化不良	36	(4.1)
上腹部痛	1	(0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）	率（%）
食道炎	1	(0.1)
舌乾燥	1	(0.1)
舌腫脹	1	(0.1)
舌出血	1	(0.1)
舌痛	13	(1.5)
腹痛	1	(0.1)
糞腫	1	(0.1)
便秘	6	(0.7)
裂孔ヘルニア	1	(0.1)
嘔吐	7	(0.8)
嚥下障害	253	(28.5)
皮膚および皮下組織障害	18	(2.0)
瘙痒症	2	(0.2)
丘疹	1	(0.1)
紅斑	2	(0.2)
多汗症	1	(0.1)
発疹	5	(0.6)
斑状出血	1	(0.1)
皮膚乾燥	2	(0.2)
皮膚病変	1	(0.1)
冷汗	1	(0.1)
蕁麻疹	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	138	(15.5)
関節運動範囲減少	3	(0.3)
関節炎	1	(0.1)
関節腫脹	1	(0.1)
関節痛	2	(0.2)
筋緊張	2	(0.2)
筋骨格硬直	10	(1.1)
筋骨格痛	25	(2.8)
筋骨格不快感	1	(0.1)
筋力低下	12	(1.4)
筋痛	7	(0.8)
筋痙縮	12	(1.4)
頸部痛	88	(9.9)
四肢痛	5	(0.6)
斜頸	15	(1.7)
背部痛	9	(1.0)
腎および尿路障害	2	(0.2)
尿失禁	1	(0.1)
排尿困難	1	(0.1)
全身障害および投与局所様態	205	(23.1)
易刺激性	1	(0.1)
インフルエンザ様疾患	13	(1.5)
悪寒	10	(1.1)
異物感	4	(0.5)
胸痛	1	(0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）	率（%）
筋骨格系胸痛	1	(0.1)
局所腫脹	4	(0.5)
倦怠感	10	(1.1)
口渇	2	(0.2)
注射部位結節	2	(0.2)
注射部位硬結	1	(0.1)
注射部位疼痛	105	(11.8)
注射部位刺激感	16	(1.8)
注射部位腫脹	5	(0.6)
注射部位不快感	3	(0.3)
適用部位内出血	1	(0.1)
熱感	2	(0.2)
発熱	7	(0.8)
疲労	33	(3.7)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（例数）	率（%）
歩行傷害	1	(0.1)
末梢性浮腫	1	(0.1)
無力症	59	(6.6)
疼痛	7	(0.8)
臨床検査	4	(0.5)
好酸球数増加	1	(0.1)
心電図異常	1	(0.1)
体重減少	2	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	4	(0.5)
関節捻挫	1	(0.1)
挫傷	2	(0.2)
転倒	1	(0.1)
外科および内科処置	1	(0.1)
歯科治療	1	(0.1)

MedDRA/J Version（9.0）

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

国内 131 試験における背景別の有害事象発現率を以下に示す。

項目	分類	発現率（%）（発現例数 / 層内例数）					
		2500 単位群		5000 単位群		10000 単位群	
合計		50.0	17/34	46.9	15/32	74.2	23/31
性別	男性	47.8	(11/23)	35.3	(6/17)	64.7	(11/17)
	女性	54.5	(6/11)	60.0	(9/15)	85.7	(12/14)
年齢（歳）	40 歳未満	90.0	(10/11)	40.0	(4/10)	62.5	(5/8)
	40～60 歳未満	37.5	(3/8)	38.9	(7/18)	69.2	(9/13)
	60 歳以上	26.7	(4/15)	100.0	(4/4)	90.0	(9/10)
罹病期間（年）	2 年未満	40.0	(2/5)	44.4	(4/9)	50.0	(3/6)
	2～5 年未満	66.7	(6/9)	40.0	(4/10)	77.8	(7/9)
	5～10 年未満	77.8	(7/9)	42.9	(3/7)	100.0	(8/8)
	10 年以上	18.2	(2/11)	66.7	(4/6)	62.5	(5/8)
体重（kg）	50kg 未満	75.0	(3/4)	50.0	(7/14)	81.8	(9/11)
	50～60kg 未満	55.6	(5/9)	71.4	(5/7)	60.0	(3/5)
	60～70kg 未満	35.3	(6/17)	0.0	(0/5)	77.8	(7/9)
	70kg 以上	75.0	(3/4)	50.0	(3/6)	66.7	(4/6)
他科・他院の受診	なし	43.3	(13/30)	43.3	(13/30)	75.9	(22/29)
	あり	100.0	(4/4)	100.0	(2/2)	50.0	(1/2)
受診状況	外来	50.0	(15/30)	46.7	(14/30)	75.0	(21/28)
	入院	50.0	(2/4)	50.0	(1/2)	66.7	(2/3)
合併症	なし	50.0	(2/4)	28.6	(2/7)	60.0	(6/10)
	あり	50.0	(15/30)	52.0	(13/25)	81.0	(17/21)
既往歴	なし	43.5	(10/23)	46.4	(13/28)	74.1	(20/27)
	あり	63.6	(7/11)	50.0	(2/4)	75.0	(3/4)
－ありの内訳－（重複集計）	神経・骨格筋に関する既往歴	66.7	(4/6)	0.0	(0/1)	66.7	(2/3)
	神経・骨格筋以外の既往歴	60.0	(3/5)	66.7	(2/3)	100.0	(2/2)

項目	分類	発現率（%）（発現例数/層内例数）					
		2500 単位群		5000 単位群		10000 単位群	
アレルギー素因	なし	52.4	（11/21）	38.1	（8/21）	69.6	（16/23）
	あり	46.2	（6/13）	63.6	（7/11）	87.5	（7/8）
A型ボツリヌス毒素製剤による治療経験	なし	54.5	（6/11）	50.0	（4/8）	75.0	（3/4）
	あり	47.8	（11/23）	45.8	（11/24）	74.1	（20/27）
A型毒素の治療抵抗性	なし	47.8	（11/23）	43.5	（10/23）	74.1	（20/27）
	あり	－	（0/0）	100.0	（1/1）	－	（0/0）
痙性斜頸に対する前治療	なし	42.9	（3/7）	50.0	（4/8）	100.0	（2/2）
	あり	51.9	（14/27）	45.8	（11/24）	72.4	（21/29）
－ありの内訳－（重複集計）	前治療薬	51.9	（14/27）	45.8	（11/24）	68.0	（17/25）
	前治療	0.0	（0/1）	66.7	（4/6）	85.7	（6/7）
投与直前のTWSTRS合計スコア	40 未満	45.5	（5/11）	50.0	（5/10）	80.0	（8/10）
	40～45 未満	28.6	（2/7）	55.6	（5/9）	66.7	（6/9）
	45～50 未満	42.9	（3/7）	42.9	（3/7）	80.0	（4/5）
	50 以上	77.8	（7/9）	33.3	（2/6）	71.4	（5/7）

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1）禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2）重大な副作用：アナフィラキシー様症状（頻度不明）
アナフィラキシー様症状を起こすおそれがあるので、本剤投与後に患者の状態を十分観察し、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、蕁麻疹、瘙痒感等のアナフィラキシー様症状が認められた場合には、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

3）その他の副作用：過敏症
蕁麻疹（1%未満）、瘙痒感（頻度不明）、発疹（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では筋肉量の減少及び生理機能の低下等が認められるので、少量（承認用量の下限）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
〔外国の臨床試験において、高齢者では口内乾燥、嚥下障害が多く認められている。〕

（解説）
一般に高齢者では筋肉量の減少及び生理機能の低下等が認められることから、本剤による過剰な薬理作用及びその随伴症状が発現しやすくなると考えられる。また、外国の臨床試験（外国 351 試験）において、高齢者では口渇・口内乾燥、嚥下障害の発現が多いことが知られていることから、高齢者に投与する場合は少量（承認用量の下限）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重な投与が必要である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔類薬（A型ボツリヌス毒素製剤）において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。〕
（2）授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。
〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

（解説）

（1）承認時までに実施された国内外の臨床試験において、妊婦および産婦を対象とした試験は実施されておらず、本剤の安全性が確立していないことから、妊婦および産婦等への投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。なお類薬（A型ボツリヌス毒素製剤）において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。
（2）承認時までに実施された国内外の臨床試験において、授乳中の婦人を対象とした試験は実施されておらず、授乳中の投与に関する本剤の安全性が確立していないことから、授乳中の婦人には投与しないことが望まれる。やむを得ず投与する場合には授乳を避ける必要がある。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

（解説）

承認時までに実施された国内外の臨床試験において、小児等を対象とした試験は実施されておらず、小児等に対する本剤の安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

（1）徴候・症状
投与部位及び周辺部位に過剰な筋力低下等の副作用があらわれることがある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる呼吸困難、筋無力症等が報告されており、類薬では動物実験においても遠隔筋に対する影響が認められている。
〔「15. その他の注意」の項参照〕
（2）処置
投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状（全身性の脱力及び筋肉麻痺など）が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。また、必要に応じて入院を考慮し、投与筋以外への影響（全身性の脱力や筋肉麻痺等の徴候及び呼吸器への影響）についても十分観察すること。

（解説）

（1）用法・用量を超えて本剤を過量に投与した場合、投与部位及び周辺部位に過剰な筋力低下等の副作用があらわれることがある。また外国市販後において、投与筋以外の遠隔筋への影響が疑われる呼吸困難、筋無力症等が報告されている。
なお、類薬（A型ボツリヌス毒素製剤）では、動物実験においても遠隔筋に対する影響が認められている。

(2) 過量投与となった場合、投与直後では抗毒素の効果が期待できるが、ボツリヌス中毒症状（全身性の脱力及び筋肉麻痺など）が発現した時点ではボツリヌス毒素が膜受容体に結合しており、抗毒素の効果はほとんど期待できない。抗毒素には血清病のリスクもあるため、治療上の有益性と危険性を慎重に判断した上で使用する必要がある。
また、患者の状態により必要に応じて入院を考慮し、重篤な筋力低下、嚥下障害等の徴候だけでなく、全身性の脱力及び呼吸器系への影響についても十分観察するとともに適切な処置を行う必要がある。

14. 適用上の注意

(1) 投与経路
筋肉内にのみ投与すること。
(2) 調製時
1) わずかに半透明～白色の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
2) 本剤を希釈する場合には生理食塩液のみを用い、希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後は冷凍しないこと。
3) 変性するので泡立ちや激しい攪拌を避けること。
(3) 筋肉内注射時
筋肉内に投与する場合は、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。
1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流を見た場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
3) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

（解説）
(1) 国内外の臨床試験で筋肉内投与以外の使用経験がなく、安全性が確立していないため、本剤の投与経路は必ず筋肉内投与のみとしている。
(2)-1) 本剤は蛋白質溶液であるため、わずかに半透明～白色の微粒子が見られる場合があるが、これによる本剤の薬効に対する影響は認められていない。しかし、これ以外の外観上の異常を認めた場合には品質上問題のあるおそれがあるため使用しないこと。
2) 本剤を希釈する場合には生理食塩液のみを用い、希釈後は速やかに本剤を使用すること。また、蛋白質が変性するおそれがあるので希釈後は冷凍しないこと。
なお、国内 131 試験の 2500 単位群においては 4 倍希釈で投与され、有効性が確認されている。また生理食塩液で 6 倍希釈した溶液について、室温にて 16 時間の安定性を確認している。このことから、希釈する場合は生理食塩液で 6 倍希釈までとする。
3) 蛋白質が変性するおそれがあるので、泡立てたり激しく攪拌しないよう注意する。
(3) 筋肉内へ適切に投与するための一般的な注意事項及び症状を熟知し、神経や血管内に投与しないよう注意する。

15. その他の注意

（1）ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、母動物の体重増加量及び摂餌量減少に伴う二次的な影響であると考えられる着床数及び生存胎児数の低下が認められた。
（2）類薬（A型ボツリヌス毒素）では、動物実験（ラット及びサル）により、投与部位以外の遠隔筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

（解説）

（1）本薬の動物実験（ラット）において、母動物の体重増加量及び摂餌量減少に伴うと考えられる着床数及び生存胎児数の低下が報告されている。
（2）類薬（A型ボツリヌス毒素）の動物実験（ラット及びサル）において、投与部以外の遠隔筋で筋萎縮や筋重量減少等の障害が報告されている。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

B型ボツリヌス毒素の3000、6000及び12000単位／kgを雄性SDラットに単回筋肉内投与した結果、投与3日及び10日後において、いずれの投与量でも、ラットの中枢神経系、腎／泌尿器系及び消化器系に対する影響はみられなかった。（⑮）

(3) 安全性薬理試験

1）中枢神経系に対する影響

①B型ボツリヌス毒素3000、6000及び12000単位／kgを、雄性ラットに単回筋肉内投与したところ、B型ボツリヌス毒素は、ラットの中枢神経系に対して影響を及ぼさないと判断された。（⑯）

②B型ボツリヌス毒素1440単位／kgをサルに単回筋肉内投与したところ、ボツリヌス毒素によるとみられる呼吸筋の麻痺に起因し、投与4日後までに6匹中4匹が死亡した。また、サルに480及び960単位／kgを単回筋肉内投与したところ、480及び960単位／kgでは末梢性の薬理作用に起因した後肢の麻痺や軽度な前肢の弛緩がみられたが、中枢神経系に対する影響はみられなかった。以上、B型ボツリヌス毒素は、サルの中枢神経系に対して影響を及ぼさないと判断された。（⑯）

2）心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

サルに1440単位／kgを単回筋肉内投与した試験では、6匹中4匹が死亡したため心血管系及び呼吸系に対する影響を充分に評価することができなかったが、480及び960単位／kgを単回筋肉内投与した試験では、いずれの投与量においても心血管系及び呼吸系に対する影響はみられなかった。また、サルに240単位／kgを単回筋肉内投与した試験では、心拍数、心電図及び呼吸数に対する影響はみられなかった。以上より、B型ボツリヌス毒素はサルの心血管系及び呼吸系に対して影響を及ぼさないと判断された。（⑰）

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

概略の致死量（単位/kg）

動物＼投与経路	静脈内投与	筋肉内投与
マウス	55	
ラット		24000＜
サル		2400

（⑱）

(2) 反復投与毒性試験

1）ラット6ヵ月間歇投与による反復投与毒性試験

B型ボツリヌス毒素（5000単位／mL製剤）の500、2500及び12000単位／kgをSDラット（各群雌雄各14匹、回復群は各群雌雄各6匹）に3週間隔で6ヵ月間歇筋肉内投与（10回、腓腹筋）した。いずれの投与量においても薬理作用に基づく一般状態の変化及びそれに関連した一過性の体重及び摂餌量の減少、及び投与部位の肉眼的変化がみられたが、その他には全身性の毒性及び臓器毒性はみられなかったことから、無毒性量は12000単位／kgと判断された。（⑲）

2）サル 11 ヵ月間歇投与による反復投与毒性試験
B型ボツリヌス毒素（5000 単位／mL製剤）の 300、600 及び 1200 単位／kgをサル（各群雌雄各 4 匹）に 3 ヵ月間隔で 11 ヵ月間歇筋肉内投与（4 回、腓腹筋、大臀筋及び大腿二頭筋）した。
300 単位／kg以上で投与部位の筋線維の萎縮がみられたことから、無毒性量は 300 単位／kg未満と判断された。 (⑲)

(3) 生殖発生毒性試験

1）ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
B型ボツリヌス毒素（5000 単位／mL製剤）の 300、1000 及び 3000 単位／kgをSDラット（各群雌雄各 25 匹）に、雄では交配前 28 日から剖検まで（少なくとも 70 日間）、雌では交配前 14 日から妊娠 6 日まで毎日後肢に筋肉内投与した。その結果、親動物の一般状態の変化として、雌雄ともに 300 単位／kg以上で歩行異常、眼あるいは鼻周囲の黒色物質がみられ、3000 単位／kgでは更に高度の歩行異常及び後肢筋力の低下がみられた。雄では更に、活動性の低下及び脱水もみられた。1000 単位／kg以上で体重及び体重増加量の減少、3000 単位／kgでは摂餌量の減少がみられた。帝王切開及び胎児観察では、いずれの投与量においても、受胎能、着床前・着床後死亡数への影響はみられなかった。3000 単位／kgでは鼻口周囲の汚れ、体重増加量及び摂餌量の減少等の著明な母動物毒性に起因すると考えられる着床数及び生存胎児数の低下がみられた。以上より、雌雄の親動物での一般毒性についての無毒性量は 300 単位／kgであり、生殖毒性についての無毒性量は 1000 単位／kgと判断された。 (⑳)

2）ラット胚・胎児発生に関する試験
B型ボツリヌス毒素（5000 単位／mL製剤）の 300、1000 及び 3000 単位／kgをラット（各群雌 25 匹）の妊娠 6～17 日まで毎日後肢に筋肉内投与した。その結果、母動物では 300 及び 1000 単位／kgで軽度から中等度の歩行異常及び鼻周囲の黒色物質が、1000 単位／kgで赤色腟分泌液及び透明眼脂がみられた。3000 単位／kgでは中等度の歩行異常、赤色腟分泌液、透明眼脂、閉眼（部分的）及び眼鼻周囲の黒色物質がみられた。本薬投与群の体重、体重増加量及び摂餌量は対照群より低値であった。帝王切開及び胎児観察においては本薬投与による影響はみられなかった。母動物にみられた歩行異常はB型ボツリヌス毒素の薬理作用である筋麻痺作用に起因する変化と考えられた。1000 単位／kgでの赤色腟分泌液、透明眼脂及び鼻周囲の黒色物質は、いずれも 1 匹での発現であった。また、摂餌量及び平均体重の低値も対照群との差が 5%程度の軽度な変化であったことから、これらの変化は歩行異常による二次的な影響と考えられた。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 1000 単位／kg、生殖及び胎児に対する無毒性量は 3000 単位／kgと判断された。 (⑳)

3）ウサギ胚・胎児発生に関する試験
B型ボツリヌス毒素（5000 単位／mL製剤）の 0.03、0.1、0.3 及び 1 単位／kgをNZWウサギ（各群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日まで毎日後肢に筋肉内投与した。その結果、0.3 単位／kgで、軽度の歩行異常、前・後肢の筋力低下、活動性の低下、白色眼脂、無便及び体重増加抑制がみられ、流産が 1 匹みられた。1 単位／kgでは、更に軽度から高度の歩行異常、流涎、頻呼吸等の一般状態の変化、並びに体重及び摂餌量の減少がみられた他、妊娠 17～24 日に母動物の 19 匹が死亡し、1 匹で流産がみられた。帝王切開（黄体数、着床数、着床後死亡率、生存胎児数など）及び胎児観察（外表、内部、骨格）においては、生存胎児の得られたいずれの投与群においても薬剤の影響はみられなかった。
以上より、母動物（一般毒性、生殖）に対する無毒性量は 0.1 単位／kg、胎児に対する無毒性量は 0.3 単位／kgと判断された。 (⑳)

4）ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
B型ボツリヌス毒素の 300、1000 及び 3000 単位／kgをSD雌ラット（各群 25 匹）の妊娠 6 日～生後 21 日まで毎日後肢に筋肉内投与した。その結果、母動物では 300 及び 1000 単位／kgにおいて軽度もしくは中等度の歩行異常、1000 単位／kgで後肢の動作失調、鼻周囲の黒色物質がみられ、妊

娠12～18日で軽度の体重増加抑制がみられた。更に3000単位／kgでは高度の歩行異常、後肢ひきずり、眼周囲の黒色物質がみられ、体重、体重増加量及び摂餌量が減少した。また、離乳期の剖検においてB型ボツリヌス毒素投与群で膝窩リンパ節の腫大がみられた。しかし、離乳期までの分娩・哺育状態、F1出生児の生存率、体重、反射・形態分化及び離乳後の体重、性成熟、行動・学習機能並びに生殖機能へのB型ボツリヌス毒素投与による影響はみられなかった。1000単位／kg以下の母動物にみられた歩行異常、後肢の動作失調及び膝窩リンパ節の腫大は、発現頻度は多くなく、筋麻痺に関連する二次的なものと推察された。また、1000単位／kgにおける鼻周囲の黒色物質は1回の発現頻度であったこと、体重増加抑制はその後の授乳期間では対照群間と有意差はなかったことから一過性であり、歩行異常に伴う二次的な影響と考えられた。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は1000単位／kg、生殖及び次世代に対する無毒性量は3000単位／kgと判断された。（⑳）

5）幼若サル単回筋肉内投与試験毒性試験

B型ボツリヌス毒素（5000単位／mL製剤）の550、720、960、1440及び1920単位／kgを幼若サル（1～2歳、各群雌雄各1匹）の大臀筋及び腓腹筋に筋肉内投与し、14日間観察した。その結果、一般状態、体重及び摂餌量に本薬の影響はみられなかった。また、筋力の低下を示す症状もみられなかった。幼若サルでのMTDは1920単位／kgより大と考えられた。（⑳）

(4) その他の特殊毒性

ラット単回筋肉内投与による局所刺激性試験

B型ボツリヌス毒素（5000単位／mL製剤の100μL／site（500単位／site）をラット（雄8匹）の右後肢腓腹筋に、生理食塩液を左後肢腓腹筋に、それぞれ単回投与した。比較対照として、0.425％及び1.7％の酢酸をB型ボツリヌス毒素と同様に投与して比較した。その結果、B型ボツリヌス毒素の筋肉内単回投与による局所刺激性は生理食塩液と同程度と判断された。（㉑）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ナーブロック筋注 2500 単位　生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：B型ボツリヌス毒素　毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：5 年

3. 貯法・保存条件

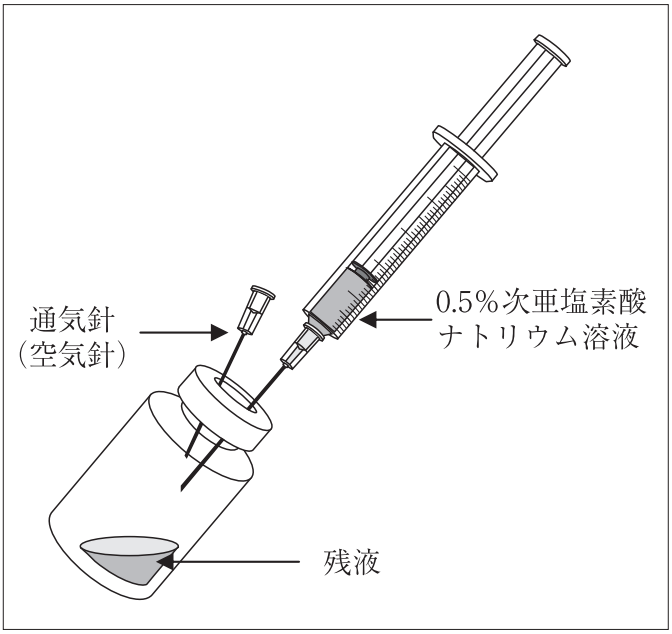
凍結を避け、2～8℃で保存すること。

外箱開封後は光を遮り保存すること（含量が低下する）。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

ナーブロック筋注 2500 単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5％次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させる。
失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。
薬液の触れた器具等も同様に 0.5％次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(1)の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

(1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を入手するとともに、本剤の安全性等に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。

(3) 本剤使用後の安全・確実な失活・廃棄、その記録の適切な保管等、本剤の薬剤管理が適正に行われるよう、所要の措置を講じること。

6. 包装

ナーブロック筋注 2500 単位……2500 単位×1 バイアル

7. 容器の材質

バイアル（ガラス）
ゴム栓（臭化ブチルゴム）
フリップオフキャップ（アルミニウム及びポリプロピレン）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：

一　般　名	薬　剤　名	販　売　会　社
A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用 50 単位・100 単位	グラクソ・スミスクライン
	ボトックスビスタ注用 50 単位	アラガン・ジャパン

9. 国際誕生年月日

2001 年 1 月 1 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2011 年 1 月 21 日
承　　認　　番　　号：22300AMX00413000

11. 薬価基準収載年月日

2013 年 2 月 22 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8 年間：2011 年 1 月 21 日～2019 年 1 月 20 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

包　装	基準番号 （HOT番号　13 桁）	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
1V（2500 単位）	1222616 01 0101	1229 406A 1022	622226101

17. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ. 文献

1. 引用文献

	文献請求番号
① 社内資料：痙性斜頸を対象とした用量反応性試験（国内 131 試験）	NB－0001
② 社内資料：痙性斜頸を対象とした継続反復投与試験（国内 132 試験）	NB－0002
③ 社内資料：痙性斜頸を対象とした用量反応性試験（外国 009 試験）	NB－0003
④ Brashear, A. et al.：Neurology, **53**, 1439（1999）	NB－0004
⑤ Brin, MF. et al.：Neurology, **53**, 1431（1999）	NB－0005
⑥ 社内資料：痙性斜頸を対象とした反復投与による長期投与オープン試験（外国 351 試験）	NB－0006
⑦ 社内資料：痙性斜頸を対象とした漸増法による長期投与オープン試験（外国 352 試験）	NB－0007
⑧ 社内資料：痙性斜頸を対象とした用量反応性試験（外国 008 試験）	NB－0008
⑨ Schiavo, G. et al.：Nature, **359**, 832（1992）	NB－0009
⑩ 社内資料：筋弛緩作用（マウス腓腹筋）	NB－0010
⑪ 社内資料：筋収縮抑制作用（サル僧帽筋）	NB－0011
⑫ 社内資料：筋収縮抑制作用（サル腓腹筋）	NB－0012
⑬ 社内資料：投与部位周辺の筋に及ぼす影響（サル）	NB－0013
⑭ 社内資料：薬物動態試験（ラット）	NB－0014
⑮ 社内資料：副次的薬理試験	NB－0015
⑯ 社内資料：中枢神経系に及ぼす影響	NB－0016
⑰ 社内資料：心血管系及び呼吸系に及ぼす影響	NB－0017
⑱ 社内資料：単回投与毒性試験	NB－0018
⑲ 社内資料：反復投与毒性試験	NB－0019
⑳ 社内資料：生殖発生毒性試験	NB－0020
㉑ 社内資料：局所刺激性試験	NB－0021

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

2017 年 4 月現在、米国、英国等で販売されている。

米国、英国での効能・効果、用法・用量を下表に示した。

販売名	Myobloc®	NeuroBloc®
販売国	米国	英国
剤形	バイアル 5000 単位	バイアル 5000 単位
効能・効果	MYOBLOC is indicated for the treatment of adults with cervical dystonia to reduce the severity of abnormal head position and neck pain associated with cervical dystonia.	NeuroBloc is indicated for the treatment of cervical dystonia (torticollis) in adults.
用法・用量	The recommended initial dose of MYOBLOC for patients with a prior history of tolerating botulinum toxin injections is 2,500 to 5,000 Units divided among affected muscles. Patients without a prior history of tolerating botulinum toxin injections should receive a lower initial dose. Subsequent dosing should be optimized according to the patient's individual response. MYOBLOC should be administered by physicians familiar and experienced in the assessment and management of patients with CD. The method described for performing the potency assay is specific to Solstice Neurosciences' manufacture of MYOBLOC. Due to differences in the specific details of this assay such as the vehicle, dilution scheme and laboratory protocols for various potency assays, Units of biological activity of MYOBLOC cannot be compared to or converted into units of any other botulinum toxin or any toxin assessed with any other specific assay method. Therefore, differences in species' sensitivities to different botulinum neurotoxin serotypes preclude extrapolation of animal dose-activity relationships to human dose estimates. The duration of effect in patients responding to MYOBLOC treatment has been observed in studies to be between 12 and 16 weeks at doses of 5,000 Units or 10,000 Units.	NeuroBloc should only be administered by a physician who is familiar with and experience in the treatment of cervical dystonia and in the use of botulinum toxins. Restricted to hospital use only. <u>Posology</u> The initial dose is 10,000 U and should be divided between the two to four most affected muscles. Data from clinical studies suggest that efficacy is dose dependent, but these trials, because they were not powered for a comparison, do not show a significant difference between 5000 U and 10,000 U. Therefore an initial dose of 5000 U may also be considered, but a dose of 10,000 U may increase the likelihood of clinical benefit. Injections should be repeated as required to maintain good function and minimise pain. In long term clinical studies, the average dosing frequency was approximately every 12 weeks, however this may vary between subjects and a proportion of patients maintained a significant improvement relative to baseline for 16 weeks or longer. The dosing frequency should therefore be adapted based on the clinical assessment /response of an individual patient. For patients with reduced muscle mass the dose should be adjusted according to individual patient need. The potency of this medicinal product is expressed in NeuroBloc 5000 U/ml. These units are not interchangeable with the units used to express the potency of other botulinum toxin preparations. <u>Older people</u> No dose adjustment is required in older people ≥ 65 years of age. <u>Renal and hepatic impairment</u> Studies have not been carried out in patients with hepatic or renal impairment. However, the pharmacological characteristics do not indicate any need to adjust the dose.

		Paediatric population The safety and efficacy of NeuroBloc in children aged 0-18 years have not yet been established. No data are available. NeuroBloc is not recommended in children aged 0-18 years until further data become available. Method of administration NeuroBloc must only be administered by intramuscular injection. Particular caution should be paid to ensure that it is not injected into a blood vessel. The initial dose of 10,000 U should be divided between the two to four most affected muscles. To allow division of the total dose between several injections, NeuroBloc may be diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection and the solution used immediately.

なお、本邦におけるナーブロック筋注 2500 単位の効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果】

痙性斜頸

【用法・用量】

通常、成人にはB型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

・初回投与の場合には、合計で 2500～5000 単位を投与する。

・効果不十分または症状再発の場合には、合計で 10000 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヵ月以内の再投与は避けること。

＊緊張筋：胸鎖乳突筋、斜角筋、僧帽筋、肩甲挙筋、頭板状筋、頭半棘筋等

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔類薬（A型ボツリヌス毒素製剤）において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

B型ボツリヌス毒素製剤の米国、英国添付文書における記載（原文）を下表に示した。

出典	記載内容
米国（販売名：Myobloc®） 2010 年 5 月	PREGNANCY PREGNANCY CATEGORY C. Animal reproduction studies have not been conducted with MYOBLOC. It is also not known whether MYOBLOC can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. MYOBLOC should be given to a pregnant woman only if clearly needed. NURSING MOTHERS It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when MYOBLOC is administered to a nursing woman.
英国（販売名：NeuroBloc®） 2014 年 2 月	Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy Animal reproduction studies are insufficient with respect to effects on pregnancy and embryonal/foetal development. The potential risk for humans is unknown. NeuroBloc should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with Botulinum Toxin Type B. Breast-feeding It is unknown whether Botulinum Toxin Type B is excreted in human breast milk. The excretion of Botulinum Toxin Type B in milk has not been studied in animals. A decision must be made on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with NeuroBloc taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of NeuroBloc therapy to the woman. Fertility No fertility studies have been performed and it is not known whether NeuroBloc can affect reproduction capacity.

(2) 小児等に関する海外情報

国内における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」
小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

B型ボツリヌス毒素製剤の米国、英国添付文書における記載（原文）を下表に示した。

出典	記載内容
米国（販売名：Myobloc®） 2010 年 5 月	PEDIATRIC USE Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国（販売名：NeuroBloc®） 2014 年 2 月	Posology and method of administration Paediatric population The safety and efficacy of NeuroBloc in children aged 0-18 years have not yet been established. No data are available. NeuroBloc is not recommended in children aged 0-18 years until further data become available.

ナーブロック®筋注2500単位

患者の皆様へ

―ナーブロック®筋注2500単位による痙性斜頸の治療について―

1 あなたの病気について

あなたがお悩みの病気は「痙性斜頸」と呼ばれる病気です。

この病気では首の周囲の筋肉が異常に緊張して、頭や首、肩などが不自然な姿勢を示すことがあります。また、ときには姿勢は正常でも肩や首に強い慢性的な痛みがあり、肩こりと診断されることもある病気です。

今回、あなたに使用をおすすめする薬は、ナーブロック®筋注2500単位です。ナーブロック®は2000年にアメリカで最初に医薬品として承認され、現在、米国や欧州を含め世界18ヵ国以上で痙性斜頸の患者様に使用されています。日本でも2011年1月に承認され、痙性斜頸の治療薬として用いられています。この薬による治療を受ける際は、以下の点を十分理解していただき、納得した上で治療を受けてくださいますようお願いいたします。また、この治療について、心配なことや、わからないことがありましたら、いつでも遠慮なく申し出てください。

2 成分について

この薬は、ボツリヌス菌がつくり出すB型ボツリヌス毒素（天然のタンパク質）を有効成分とする薬剤です。ボツリヌス菌そのものを注射するわけではありませんので、ボツリヌス菌に感染するといった危険性はありません。いろいろな研究の結果、このタンパク質のごく少量を緊張している筋肉に直接注射すると、その筋肉がゆるんで緊張がおさまることがわかり、医薬品として利用されるようになりました。なお、この薬は製造工程の初期に米国産ウシ由来成分を使用しています。投薬による伝達性海綿状脳症伝播の理論的リスクを完全には否定できませんが、仮に感染の原因となる物質が混入していたとしても、この薬が完成するまでの様々な製造工程の間に除かれたり、薄められたりすることから、感染の危険性は極めて低いと考えられています。

3 効果について

- 神経と筋肉の間では、アセチルコリンという化学物質が放出されて刺激が伝わり筋肉が収縮します。この薬は注射された場所に作用して、アセチルコリンの放出を阻害することにより、神経の働きを抑え、筋肉の痙攣や緊張を抑えることができます。
- この薬の効果は2、3日～2週間で現れ、通常3～4ヵ月持続します。その後、時間が経つにつれて徐々に効果が消失し、神経の働きが回復してくるため、注射前の状態が再び現れてきます。この場合、ナーブロック®を再投与することによって前回同様の効果が現れます。
- この薬はタンパク質でできているため、治療を続けていくうちに、免疫反応によって体内に抗体がつくられ、効果が減弱または消失することがあります。

ナーブロック®筋注2500単位

患者様説明用文書・同意書

Eisai

NB1008AKE
2013年3月作成

医療機関控

ナーブロック®筋注2500単位

ナーブロック®筋注2500単位による治療に対する同意書

私は医師より「痙性斜頸」の治療及びナーブロック®筋注2500単位による治療に関する注意事項について説明を受け、十分理解し、納得しましたので、ナーブロック®筋注2500単位による治療を受けることに同意します。

同意日　平成　　年　　月　　日

［本人］

住　所：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（TEL：　　）

氏　名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

生年月日：明治・大正・昭和・平成　　年　　月　　日

［代諾者］

※ご本人の署名・捺印が困難な場合は、代諾者が記入すること

代諾者氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

本人との関係：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

説明日　平成　　年　　月　　日

病院名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

科　名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

医師名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

※この薬の使用を治療開始前、または治療途中で断っても、治療上の不利益を受けることはありません。

ナーブロック®筋注2500単位

4 副作用について

- この薬の国内の臨床試験において、総症例220例のうち、90例（40.9%）の患者様に、この薬との関連が否定されない何らかの副作用が認められました。主な副作用は、嚥下障害（ものが飲み込みにくくなること）（18.2%）、口渇（のどが渇くこと）（13.6%）、口内乾燥（口の中が乾くこと）（5.5%）でした。
- これらの副作用のほとんどは、薬の効果が予想以上に強く現れた結果と考えられるもので、薬の効果が弱まるとともに回復していきます。
- 皮膚の発疹やかゆみ、浮腫、腫れなどの副作用が起こることがあります。これはアナフィラキシー（重いアレルギー反応）による可能性も否定できませんので医師に申し出てください。
- 食べ物が飲み込みにくい、声が変わった、息がしづらいなどの副作用が起こることがあります。これは、首、喉の筋肉の緊張状態やバランスが変化して起こります。通常、軽い症状は数週間でほとんど回復します。しかし、海外において、高齢の患者様で食べ物の誤飲による肺炎が原因で死亡したとの報告がありますので、症状が現れた場合には、直ちに医師に連絡してください。
- 頭が重く感じる、首に力が入らず頭を上げていられないなどの副作用が起こることがあります。これらは首の後ろ側あるいは肩の筋肉に注射後、薬が効きすぎた場合に起こります。通常、数週間でほとんど回復しますが、次回の投与量、投与部位を決定する上で大切なため、医師に申し出てください。
- この薬の効果は、通常3～4ヵ月持続します。ここに提示した副作用のほかにも、副作用が現れる可能性がありますので、この間、具合が悪くなった場合や心配なことがあった場合は、医師に相談してください。

5 その他の注意点

- 全身性の筋肉の脱力などの病気（例えば、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症など）がある場合は、これらの病気を悪くすることがありますので使用できません。
- 妊娠中の女性、または妊娠している可能性がある女性は、治療上の有益性と妊娠に対する危険性について、医師にご相談ください。また、治療中の授乳は控えてください。
- 男性及び妊娠する可能性がある女性は、投与中は適切な方法で避妊することも考慮してください。
- この薬を以前に使用し、発疹などのアレルギーを経験したことがある場合や、他の薬や食べ物に対するアレルギーがある場合は、医師に申し出てください。
- 他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）を使用したことがある場合は、医師に申し出てください。また、他の医療機関でボツリヌス治療を受けている場合は、医師に申し出てください。
- 使用中の薬剤は市販薬も含め医師に申し出てください。とりわけ、アミノグリコシド系の抗生物質、パーキンソン病の治療薬、筋肉の緊張を和らげる薬、精神安定剤等の投与を受けている方は、医師に申し出て、指示に従ってください。これは、ナーブロック®をこれらと同時に使用すると、効果が強く現れることがあり、十分な観察のもとで投与を行う必要があるためです。
- 喘息などの慢性的な呼吸器の病気のある方、重度の筋力低下のある方、筋肉の萎縮のある方は医師に申し出てください。
- この薬を投与した部位とは異なる部位に薬の効果が現れることがあり、頸部（首）以外の場所に投与した場合に、食べ物が飲み込みにくい、食べ物の誤飲による肺炎を起こすこと等が起こる場合があります。もともと食べ物が飲み込みにくいといった症状を持っている方では特に注意が必要です。
- この薬を使用した後、倦怠感や筋力の低下が生じたり、眼の調節がうまくいかなくなったりすることがあるので、自動車の運転や危険を伴う機械を操作する際は注意してください。
- 治療前に、日常生活を制限されていた方は、この薬の投与後、過度の筋肉の収縮を伴う労作を避けて、徐々に活動を再開するようにしてください。

患者様・代諾者様控

ナーブロック®筋注2500単位

ナーブロック®筋注2500単位による治療に対する同意書

私は医師より「痙性斜頸」の治療及びナーブロック®筋注2500単位による治療に関する注意事項について説明を受け、十分理解し、納得しましたので、ナーブロック®筋注2500単位による治療を受けることに同意します。

同意日　平成　　年　　月　　日

［本人］

住　所：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

（TEL：　　）

氏　名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

生年月日：明治・大正・昭和・平成　　年　　月　　日

［代諾者］

※ご本人の署名・捺印が困難な場合は、代諾者が記入すること

代諾者氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

本人との関係：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

説明日　平成　　年　　月　　日

病院名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

科　名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

医師名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

※この薬の使用を治療開始前、または治療途中で断っても、治療上の不利益を受けることはありません。

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

CODE DI-I-NB105
2017年5月作成